

Aus dem Strahleninstitut des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Spandau
Chefarzt: Professor Dr. med. Werner Schlungbaum

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
EINES ANABOLEN STEROIDS (PRIMOBOLAN ^R)
AUF DAS ISOTOPENNEPHROGRAMM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Naewie

aus Krackow/Krs. Radow

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Strahleninstitut des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Spandau

Chefarzt: Professor Dr.med. Werner S c h l u n g b a u m

Untersuchungen über den Einfluß
eines anabolen Steroids (Primobolan ^R)
auf das Isotopennephrogramm

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
W o l f g a n g N a e w i e
aus Krackow / Krs.Randow

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Werner S c h l u n g b a u m

Korreferent: Professor Dr.med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6. 11. 1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Anabole Steroide bei Nierenerkrankungen	9
C Eigene Untersuchungen	28
a) Methodik	32
b) Ergebnisse	34
D Diskussion	44
E Zusammenfassung	49
 Literaturverzeichnis	 50
 Anhang	

A EINLEITUNG:

Die Beeinflussung von Nierenerkrankungen, besonders der chronischen Nephropathien, durch anabole Steroide ist problematisch. Die Kliniker Gjørup und Thayssen sowie Merrill und Bull berichten von einer wirkungsvollen Beeinflussung der akuten Niereninsuffizienz durch Testosteronpropionat. McCracken und Parsons können bei Patienten mit postpartueller akuter Niereninsuffizienz nach Gabe von 17 -äthyl-17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on (Noräthandrolon) sogar auf eine Herabsetzung von 70 % der durchschnittlichen täglichen Harnstoffproduktion verweisen. Zur Frage der Behandlung mit anabolen Steroiden bei chronischer Niereninsuffizienz äußern sich die vorher genannten Autoren nur sehr zurückhaltend. Gerber und Cottier sahen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter der Behandlung mit 19-Nortestosteronphenylpropionat keine signifikanten Änderungen der Rest-N-Spiegel. Diese differierenden Ergebnisse veranlaßten uns zu untersuchen, ob sich nun im Isotopennephrogramm chronisch nierenkranker Patienten nach Therapie mit einem anabolen Steroid Veränderungen zeigen, die auf einer Besserung des Zustandsbildes bei chronischer Niereninsuffizienz beruhen.

Das Isotopennephrogramm ist heute in der Diagnostik der Nierenerkrankungen zu einem vielfach geübten klinischen Verfahren geworden. Nach den ersten Versuchen von Oeser und Billion, mit etikettierten Röntgenkontrastmitteln zu einer funktionellen Strahlendiagnostik zu kommen, waren es Taplin und Winter 1956 - Kimbel beschrieb es zur gleichen Zeit unabhängig davon - die das Isotopennephrogramm in die Klinik einführten. Zunächst verwen-

dete man als radioaktiv markierte Testsubstanz J^{131} -Triopac und später auch J^{131} -Diodrast. Danach benutzten Taplin und Winter für ihre Versuche J^{131} -Hypaque. 1960 untersuchten Tubis und Nordyke J^{131} -Hippuran. Hippuran ist eine Substanz, die vollständig glomerulär filtriert, proximal tubulär sezerniert und ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird. Beim einmaligen Durchgang durch die Nieren wird etwa 90 % des Hippurans aus dem Plasma eliminiert. Zu dem Vorteil der schnellen Elimination des J^{131} -Hippurans aus dem Körper kam außerdem noch die Eigenschaft, nicht vom Leberparenchym angereichert zu werden. Aus diesen Gründen ist J^{131} -Hippuran heute die am häufigsten verwendete Testsubstanz für das Isotopennephrogramm.

Bei der Durchführung eines Isotopennephrogramms wird dem Patienten eine bestimmte Menge J^{131} -Hippuran intravenös injiziert. Die Radioaktivität wird vom Rücken her mittels drei Szintillationszählern - zwei über den Nieren und einem weiteren zunächst über dem Herz und dann über der Blase - und Linienschreibern registriert. Man erhält bei dieser Untersuchung für beide Nieren typische Kurven, die eine Aussage über den Funktionszustand jeder einzelnen Niere zulassen. Diese Aussage war bisher nur möglich mit dem für den Patienten sehr belastenden Verfahren der Katheterisierung und retrograden Ureterensondierung. Die erhaltenen Kurven weisen nun drei charakteristische Segmente auf:

I. Die Initialphase: Innerhalb der ersten 25 sec nach der raschen Injektion des J^{131} -Hippurans kommt es zu einem initialen, steilen Aktivitätsanstieg, der durch den Blutstrom durch die Nieren und das umliegende Gewe-

be bedingt ist. Taplin nannte diesen Abschnitt "Durchblutungsphase".

II. Die Tubulo-Sekretorische Phase: In dieser Phase kommt es zu einem weiteren, aber langsameren Anstieg während der nächsten 4 bis 6 Minuten. In diesem Anstieg spiegelt sich die Gesamtheit aller Mechanismen des Nephrons wieder, wie glomeruläre Filtration, Reabsorption und tubuläre Sekretion. Die zweite Phase ist also der Parameter für die effektive Parenchymleistung der Niere. Taplin sprach von dieser Phase als der "Sekretionsphase".

III. Die Exkretionsphase: Die letzte Phase des Isotopennephrogramms ist gekennzeichnet durch einen Abfall in der Kurve, der durch den Übertritt und den Abfluß der Testsubstanz in die pyelo-ureteralen Abflußwege bedingt wird.

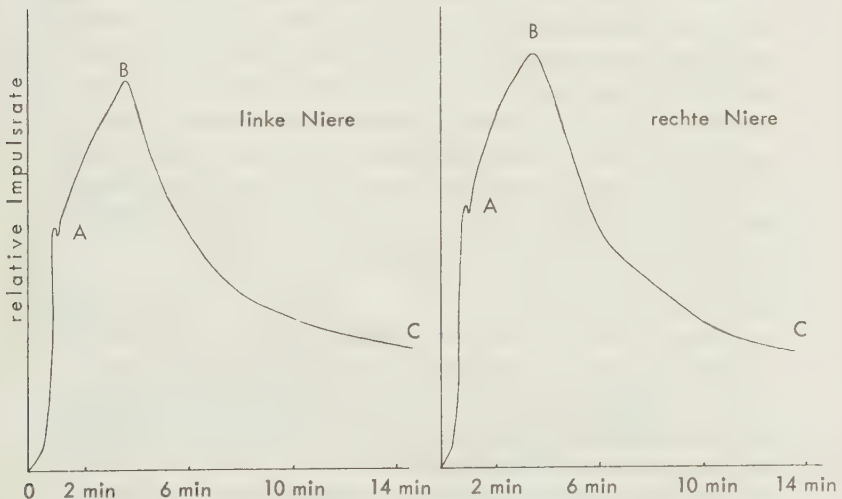


Abb. 1: Normales Isotopennephrogramm nach Injektion von J ¹³¹ -Hippuran
0 - A Durchblutungsphase
A - B Tubulo-Sekretorische Phase
B - C Exkretionsphase

Die Beurteilung des Isotopennephrogramms erfolgt nun durch Interpretation der einzelnen Phasen und der dazugehörigen Kurvensegmente. Aus einer Erniedrigung der Initialphase läßt sich der Schluß ziehen, daß es zu einer Veränderung der Niere gekommen sein muß, die zu einer Verminderung des Organblutvolumens geführt hat, sei es auf der Basis einer Reduzierung des funktionstüchtigen Nierenparenchyms oder auf der Basis von Gefäßveränderungen. Das Bild einer krankhaft veränderten zweiten Phase - der Funktionsphase - wird erkennbar durch einen abgeflachten Anstieg, ein herabgesetztes und später auftretendes Maximum der J^{131} -Hippurankonzentration. Diese Anzeichen weisen auf die Verminderung der tubulären Konzentration des J^{131} -Hippurans oder auf ein geringer gewordenes Harnvolumen hin. Die pathologisch veränderte Exkretionsphase zeigt einen verlangsamten Abfall oder ein ständiges Ansteigen der Kurve nach einem zeitgerechten Maximum. Dies kann im Sinne einer Abflußverhinderung in den pyelo-ureteralen Abflußwegen oder einer verringerten intratubulären Transportgeschwindigkeit bei kleinem Harnvolumen gedeutet werden. Aufgrund dieser Aussagekraft des Isotopennephrogramms läßt sich seine Indikation abgrenzen. Nach zum Winkel und H.W.Pabst möchte ich einige der wichtigsten Indikationen für das Isotopennephrogramm nennen.

Es ist indiziert:

- 1.) Als schneller und wenig belastender, seitengetrennter Orientierungstest über die Funktion der Nieren; z.B. zur Beurteilung der Funktion der gesunden Niere vor Nephrektomie oder zur Beurteilung der verbliebenen Niere nach einer Nephrektomie.
- 2.) Zur Beurteilung der Tubulusfunktion bei allen nephrologischen Erkrankungen.

- 3.) Als empfindliche Nachweismethode für intra- und extrarenale Harnabflußstörungen.
- 4.) Zur Fahndung nach größeren, renalen Durchblutungsstörungen bei Hochdruckkrankheiten.
- 5.) Zur Kontrolle der Nierenfunktion vor und nach einer medikamentösen, chirurgischen oder radiologischen Therapie.
- 6.) Als Funktionsuntersuchung in der Pädiatrie.
- 7.) Zur Überprüfung der Funktion bei Ren mobilis.

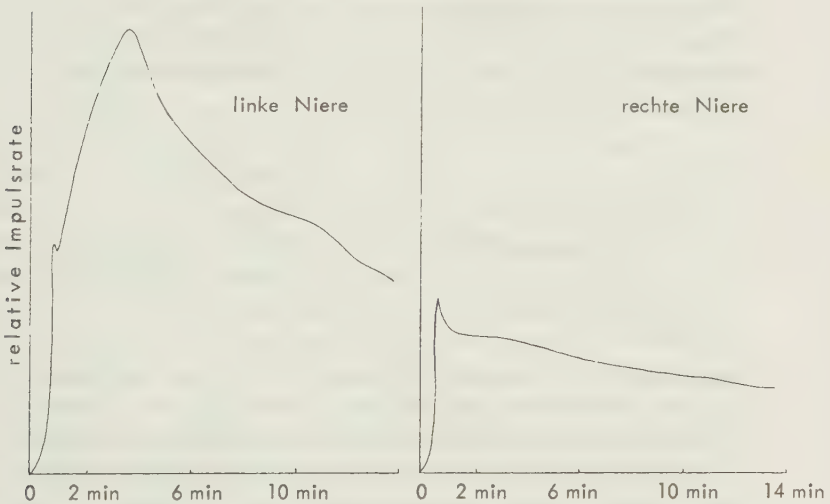


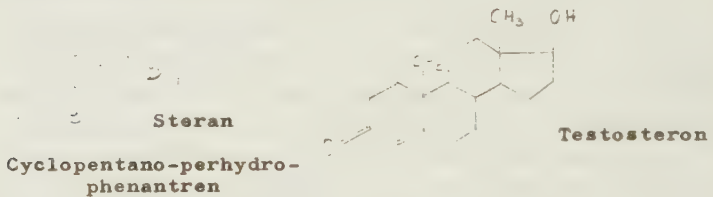
Abb. 2: Isotopennephrogramm einer 68jährigen Patientin nach erfolgter Nephrektomie rechts (1959)

Diese Auswahl der wichtigsten Indikationen macht deutlich, welche wertvolle Bereicherung das Isotopennephrogramm für die Nierendiagnostik darstellt.

Wie aus den obengenannten Indikationen für das Isotopennephrogramm hervorgeht, ist es gleichzeitig ein nützlich-

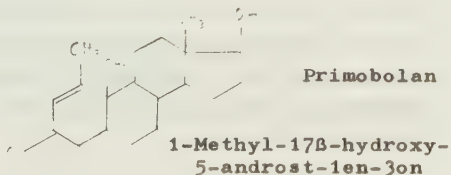
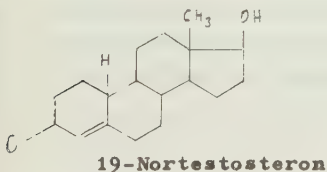
ches Verfahren zum Nachweis von pharma-dynamischen Wirkungen auf die Nieren. Aus diesem Grunde ist das Isotopennephrogramm auch geeignet zur Beurteilung der spezifischen Wirkung von anabolen Steroiden auf die Niere.

Anabole Steroide sind solche Steroide, die als wichtigste Wirkungskomponente einen allgemeinen, stimulierenden Effekt auf die Synthese von Zelleiweiß besitzen. Die erste reine Substanz, der man diesen Effekt bestätigen konnte, war das männliche Keimdrüsenhormon. Wie das Testosteron, so besitzen heute alle protein-anabolen Verbindungen als Kern ebenfalls die Cyclopentano-perhydrophenantrenstruktur.



Vom Testosteron ausgehend, bemühte sich nun die chemische Forschung, der klinischen Forschung mit einer möglichst weitgehenden Dissoziation der anabolen und androgenen Wirkungskomponente gerecht zu werden. Die daraufhin untersuchten natürlichen Androgene und ihre im Stoffwechsel entstehenden Zwischenprodukte konnten diese Forderung nicht erfüllen. Denn man mußte erkennen, daß es gleichzeitig mit der Verminderung der androgenen Aktivität auch zu einer Herabsetzung der anabolen Wirkungskomponente kam. Um zu einer befriedigenden Dissoziation zu kommen, mußten neue Verbindungen synthetisiert werden. Nachdem man durch Verästerung an C₁₇-Atom und Verwendung von verschieden langen Fettsäureketten

keine wirksameren Substanzen fand, ging man den Weg über die Methylierung an C₁₇-Atom. Die dabei erhaltene Substanz - das Methyltestosteron - war zwar wirksamer als Testosteron, besaß aber die Eigenschaft, gelegentlich toxische Leberschädigungen hervorzurufen. Weitere Versuche wurden mit Substanzen gemacht, die eine Fluorsubstitution an C₉-Atom aufwiesen. Man dachte dabei an eine Steigerung der biologischen Aktivität und einer eventuellen Dissoziation, ähnlich wie bei einigen Corticoiden. Erst die Beschäftigung mit einer neuen Steroidgruppe, den 19-Norsteroiden, hatte den erwünschten Erfolg. Mit dem 19-Nortestosteron war eine Verbindung synthetisiert worden, die einen so bemerkenswert hohen Myotrop-androgenen Index hatte, daß sie in der Klinik als anaboles Steroid erprobt werden konnte. Neben dieser Entwicklung, die zum 19-Nortestosteron geführt hatte, wurden gleichzeitig zahlreiche Versuche mit verschiedenen Androstan-derivaten unternommen, die weitere in der Therapie verwendbare Steroide ergaben. Kochakian benutzte für seine grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet unter anderem 17 β -Hydroxy-5 androstan-3-on als anaboles Steroid. Durch Einwirkung von Pilzstämmen der Gattung Didymella auf 17-Methyltestosteron gelangte man zum 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4dien-3-on. Wiechert und Caspar entwickelten 1-Methyl-17 β -hydroxy-5-androst-1-en-3-on, ein Steroid von gleich großem myotrop-androgenen Index und ebenso guten stickstoffretinierenden Eigenschaften wie das Vorhergenannte.



Nach diesen in die Klinik mit Erfolg eingeführten zuletztgenannten anabolen Steroiden wurden noch weitere Steroide durch Strukturveränderungen und Substituierungen entwickelt. Alle diese Versuche und auch die jetzigen Bemühungen der chemischen Forschung haben das Ziel einer noch weitgehenderen Dissoziation, um damit gleichzeitig das klinische Anwendungsgebiet der anabolen Steroide auszuweiten. Anabole Steroide sind hauptsächlich bei solchen Krankheitsbildern indiziert, die durch eine Stimulation der Proteinsynthese gebessert werden können. Einige dieser Indikationen sollen hier genannt werden:

- 1.) Alle Zustandsbilder, die eine katabole Stoffwechsellage aufweisen, wie
 - a) konsumierende Erkrankungen
 - b) Tumorleiden
 - c) Beschwerden in der Menopause
 - d) chronische Infektionskrankheiten
 - e) während einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden
 - f) Senium
- 2.) Metastasen bei Mamma-Carcinom
- 3.) Verschiedene Formen der Osteoporose
- 4.) Erkrankungen, die mit einer Dysproteinämie einhergehen, wie chronische Hepatitiden, nicht dekompensierte Lebercirrhose, N e p h r o s e und c h r o - n i s c h e N e p h r i t i d e n .

Neben diesen spezifischen Anwendungen der anabolen Steroide ist die unspezifische Wirkung der Anabolika auf das Allgemeinbefinden und den Appetit im Sinne einer Steigerung sowie das Gefühl größerer physischer Leistungsfähigkeit besonders erwähnenswert.

B ANABOLE STEROIDE BEI NIERENERKRANKUNGEN:

Beziehungen zwischen Substanzen mit anabolen Eigenschaften und dem Nierenorgan sind schon seit längerer Zeit bekannt. 1933 berichtet Korenchevsky über Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung von gereinigten Extrakten männlicher Geschlechtshormone, die aus Urin gewonnen wurden. Er betrachtete dabei nicht nur den Effekt dieser Extrakte auf die Nahrungsaufnahme und das Gesamtkörpergewicht, sondern auch auf verschiedene lebenswichtige Organe, wie Herz, Leber, Milz und Niere. Hinsichtlich der Niere beobachtete er bei allen Versuchstieren ein Anwachsen des Nierengewichts, besonders ausgeprägt bei männlichen Ratten, die vorher kastriert wurden. Männliches Keimdrüsenhormon vergrößert das Nierengewicht durch eine echte Hypertrophie der Tubulus-Zellen. Korenchevsky bezeichnet es daher als nephrotropes Hormon. Diese Ergebnisse Korenchevskys wurden später eindeutig bestätigt. Er sprach daher aufgrund seiner zahlreichen Ergebnisse, die er auf diesem Gebiet gesammelt hatte, den männlichen Sexualhormonen eine wesentliche Rolle in der Physiologie und Pathologie der Niere zu. Selye wandte daraufhin und durch eigene ähnliche Versuche, wie sie schon Korenchevsky gemacht hatte, bestärkt 1939 als erster Testosteron bei pathologisch veränderten Nieren an. Die Nierenschädigung bei den Versuchstieren (Mäusen) rief er durch Sublimatintoxikation hervor, denn es war ja bekannt, daß Quecksilberdichlorid spezifische Änderungen schwersten Grades an den Nieren, besonders an den Tubuli, verursachte. Selye fand nun bei den mit Testosteron vor- und nachbehandelten Tieren nach Sublimatintoxikation kaum Veränderungen am Nephron. Dagegen sah er bei den Kontrolltieren schwere Tubulusdegenerationen mit hyalinen Zylindern. Er deutete diese Ergebnisse in dem

Sinne, daß Testosteron die Resistenz der Niere gegenüber der Sublimatschädigung erhöht. Die histologische Untersuchung zeigte, daß diese Steigerung der Resistenz der Niere gegenüber dem Sublimat nicht auf der Vergrößerung des Nierengewichts beruht. Das männliche Sexualhormon schützt die Zellen der Tubuli vor dem Einfluß des schädigenden Agens. Weitere eingehende Versuche über die Wirkung des Testosterons und anaboler Substanzen auf die Niere stammen von Kochakian. Ein Teil seiner Untersuchungen diente zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser Hormone. Er beschäftigte sich daher besonders mit der Aktivität der Enzyme in den verschiedenen Organen und bei verschiedenen Tierarten. Bei diesen Experimenten wurden nur Enzymveränderungen an der Niere gesehen, dagegen nicht in Leber und Darm. Es nimmt unter Gabe von Androgenen die Aktivität der Arginase und der alkalischen Phosphatase bei Ratten zu.

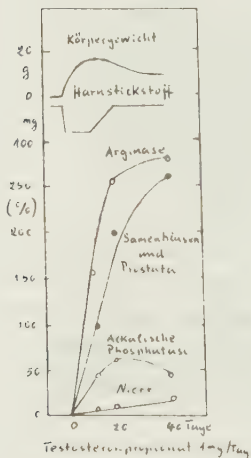


Abb. 3: Vergleich der Enzymveränderungen in den Nieren unter der eiweißaufbauenden Wirkung des Testosteronpropiونات bei der kastrierten Ratte. Die Enzymwerte verstehen sich auf der Basis von Einheiten pro Gramm der Nieren.

Aus: Kochakian, G.D.
Schweiz. Med. Wschr. 81,
(1951) 985

Diese Enzymaktivitätssteigerungen finden sich auch bei hypophysektomierten, adrenaletomierten und diabetischen (Alloxan- und Phloridzin-Diabetes) Ratten.

In Anbetracht dieser experimentellen Ergebnisse war es deshalb notwendig geworden zu forschen, ob sich ähnlich günstige Wirkungen auf die Nieren und besonders auf Erkrankungen der Nieren des Menschen durch Behandlung mit anabolen Substanzen erzielen lassen. Dabei wandte sich die klinische Forschung hauptsächlich zwei großen Gebieten der Nierenerkrankungen zu. Testosteron und die später entwickelten anabolen Steroide mit dissoziierter Wirkungskomponente wurden bei Patienten mit akutem Nierenversagen und mit chronischer Niereninsuffizienz angewandt. Beide Krankheitsbilder sind durch die Retention von toxischen Produkten des Stoffwechsels, besonders des Eiweißstoffwechsels, und durch Tubulusschädigungen gekennzeichnet. Man wollte nun durch die Medikation anaboler Substanzen versuchen, unter Ausnutzung des "protein-sparing effect" der tubulärinsuffizienten Niere zu helfen, mit den vermehrt anfallenden Nebenprodukten des Proteinstoffwechsels fertig zu werden, um wieder zu einer ausgeglichenen Stickstoffbilanz zu kommen.

Das akute Nierenversagen kann durch eine Reihe von Ursachen, z.B. Blutungen, Crush-Verletzungen, Hämolyse, Nephrotoxine, Infektionen etc. bedingt sein. Für die Prognose des akuten Nierenversagens ist es von entscheidender Bedeutung, ob man während der oligurisch-anurischen Phase die Anhäufung von stickstoffhaltigen Abbauprodukten, die Acidose und die Hyperkaliämie, verhindern kann. Alle diese Stoffwechselprodukte resultieren aus einem gesteigerten Eiweißabbau. Im Mittelpunkt der Behandlung dieser Phase des akuten Nierenversagens muß also die Herabsetzung des Protein-Katabolismus auf ein

Minimum stehen. Um dieses Ziel zu erreichen, standen im wesentlichen bisher nur diätetische Maßnahmen zur Verfügung. Man verabreichte den Patienten nicht eiweißhaltige Kalorien, also hauptsächlich Kohlehydrate und Fett, die ja ohne stickstoffhaltige Abbauprodukte zu Wasser und Kohlendioxyd verbrannt werden. Außerdem stellte man fest, daß die Dosierung von 100 g Glucose pro die gleichzeitig der vermehrten Ansammlung von Ketosäuren aus dem Fettstoffwechsel bei einem Mangel an Kohlehydrat-Kalorien ausreichend entgegenwirkte.

Es schien daher möglich, durch die Anwendung der protein-anabolen Eigenschaften und des nephrotropen Effekts des Testosterons und verschiedener anaboler Steroide diese Bemühungen noch zu verbessern. Masson et al. hatten zeigen können, daß bei nephrektomierten Ratten, die Testosteron erhielten, die Überlebenszeiten gegenüber den Kontrolltieren signifikant verlängert wurden. Diese Ergebnisse konnten später auch von Szold mit neueren anabolen Steroiden bestätigt werden. 1950 verwandten Dérot und Bernier zum ersten Mal bei Patientinnen mit akutem Nierenversagen Testosteronpropionat. Sie hatten bei oligurischen Patienten mit akutem Nierenversagen, das durch eine Clostridium welchii-Sepsis hervorgerufen war, zwar eine normale Ausscheidung von 17-Ketosteroiden gesehen, aber im Gegensatz dazu ein Anwachsen der Ausscheidung von 11-Oxysteroiden im Urin festgestellt. Dieses veränderte Verhältnis der Nebennierenrindenhormone betrachteten sie als einen mitbestimmenden Faktor für den Anstieg der Blutharnstoffwerte. Sie gaben daraufhin vier anurischen Patientinnen Testosteronpropionat und konnten bei diesen Kranken einen verzögerten Anstieg der Blutharnstoffwerte beobachten. Bei anderen nierengeschädigten Patienten waren die Ergebnisse der Behandlung mit

Testosteronpropionat enttäuschend. Bezugnehmend auf die Ergebnisse Massons empfiehlt auch Merrill, Testosteron in die Therapie des akuten Nierenversagens aufzunehmen. Er fügt allerdings hinzu, daß die Erfahrung gezeigt hätte, Testosteronpropionat nicht länger als 10 Tage zu verabreichen, da sonst der "protein-sparing effect" nicht zur Wirkung kommt oder die Applikation von Testosteronpropionat sich sogar nachteilig auswirkt. Bull et al. bezieht sich in seiner Arbeit über die Urämie auf vorher genannte Ergebnisse und berichtet, daß es allgemein üblich wäre, Testosteronpropionat bei anurischen Patienten zu verordnen. Eingehende Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener anaboler Substanzen bei akutem Nierenversagen wurden von Parsons, McCracken und Blagg gemacht. Sie beobachteten 19 Patientinnen mit akutem postpartalem Nierenversagen, die ihnen zwecks Durchführung eventueller Hämodialysen während der oligurisch-anurischen Phasen überwiesen worden waren. Für ihre Untersuchungen kamen nur Fälle in Betracht, die keinerlei Komplikationen, wie z.B. Infektionen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 100 g Glucose und Vitamine in einer Flüssigkeitsmenge von 400 ml Wasser. Die tägliche Gewichtsabnahme betrug 300 - 400 g. Drei der 19 Patientinnen wurden als Kontrollfälle nicht mit anabolen Substanzen behandelt. Die restlichen Patienten erhielten nach 3 - 4 Tagen Beobachtungszeit in den nächsten 4 - 5 Tagen anabole Steroide. Es wurden Untersuchungen mit Testosteronpropionat, Methyltestosteron, Progesteron und 17 α -äthyl-17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on (Noräthandrolon) gemacht. Als Indikator für das Ausmaß des Protein-Katabolismus wurde die tägliche Harnstoff-N-Produktion gewertet. Die größte Gruppe der Patientinnen erhielt Noräthandrolon (Abb. 4 und 4 a). Bei ihnen wurde

Fall Nr.	Kontrolle der tägl., durchschnittl. Harnstoffproduktion in g N	Tagesdosis von Norethandrolon tägl.	Tägl., durchschnittl. Harnstoffproduktion mit Norethandrolon	% der Abnahme der Harnstoffproduktion
1	5,3	0	--	--
2	4,2	0	--	--
3	7,2	0	--	--
4	9,1	80 mg oral	1,8	81
5	6,4	80 mg oral	2,1	67
6	4,1	80 mg oral	0,2	95
7	8,4	100 mg i.m.	4,1	51
8	6,3	100 mg i.m.	2,0	68
9	4,3	80 mg oral	1,9	56
10	5,5	0	--	--
11	7,1	30 mg oral	2,6	63
12	8,0	30 mg oral	3,6	55
13	8,7	30 mg oral	2,8	68
14	7,4	30 mg oral	3,0	59
15	9,5	30 mg oral	3,1	66
16	6,1	30 mg oral	1,2	80
17	8,0	50 mg i.m.	0,0	100
18	6,0	0	--	--
19	7,2	30 mg oral	2,4	67

i.m. = intramuskulär

Abb.4: Wirkung von Norethandrolon auf den täglichen Harnstoffspiegel im Serum.

(Aus: McCracken, B.H., F.M. Parsons, C.R. Blagg Lancet 1958/II)

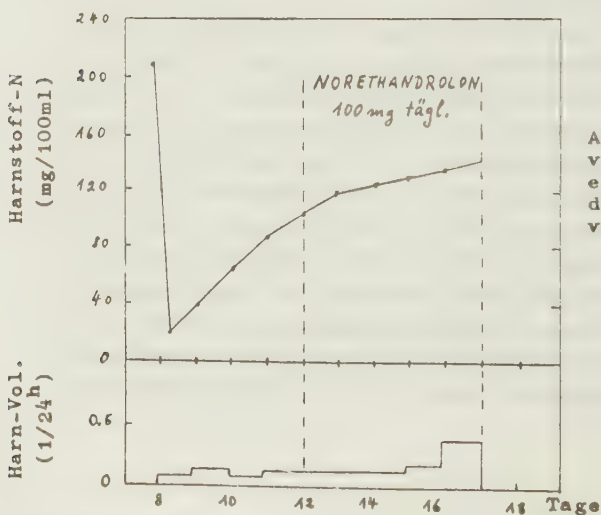


Abb.4a: Wirkung von 100 mg Norethandrolon auf den Plasmaspiegel von Harnstoff-N (Fall 8)

Durchschnittliche Harnstoff-N-Produktion (g/tgl.)

eine Abnahme der täglichen Harnstoffproduktion von durchschnittlich 70 % festgestellt. 24 Stunden nach erstmaliger Applikation setzte der Effekt des anabolen Steroids ein. Dagegen betrug die Abnahme bei den Fällen, die mit Testosteronpropionat behandelt wurden, nur 37 %, bei denen mit Progesteron sogar nur 22 %. Weitere zwei Patienten erhielten eine Kombination von Methyltestosteron und Progesteron. Bei ihnen ließ sich eine Reduzierung der Harnstoffproduktion von 66 % erreichen. Die Kombination von Methyltestosteron und Progesteron erwies sich also von gleich gutem Erfolg wie die Gabe von Noräthandrolon. Aufgrund des Erfolges mit dem anabolen Steroid Noräthandrolon ließ sich die Zahl und die Notwendigkeit der Anwendung der Hämodialyse verringern und bei einigen Patientinnen war sie überhaupt nicht mehr erforderlich. Um die bestmögliche konservative Behandlung des akuten Nierenversagens bemüht, wendeten Gjörup und Thaysen während einer Reihe von Jahren verschiedene Verfahren an, wie z.B. Gabe von 50%iger Glucose-Lösung durch einen Cava-Katheter entsprechend 100 Glucose-Kalorien pro Tag, perorale Gabe von 200 - 600 Glucose-Kalorien pro Tag und 500 ml Flüssigkeit sowie Verabreichung von 50 mg 17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on-17 β -phenylpropionat (Durabolin) pro Tag intramuskulär bei vorher genannter Diät. Für die Untersuchungsreihe mit einem anabolen Steroid wurden nur solche Patienten ausgewählt, die keinerlei Komplikationen gezeigt hatten, von denen man weiß, daß sie eine beträchtliche Steigerung des Protein-Katabolismus auszulösen vermögen. Bei den meisten dieser Patienten wurde das akute Nierenversagen durch Schock bedingt. Die oligurisch-anurische Phase - Gjörup und Thaysen bezeichnen sie als Retentionsphase - dauerte durchschnittlich 18 Tage. Bei 7 Patienten konnten durch Gabe von Du-

rabolin der durchschnittliche Harnstoff-N-Anstieg im Serum um 61 % und die tägliche Harnstoff-N-Produktion um durchschnittlich 56 % gesenkt werden (Abb. 5). Vier Patienten sprachen scheinbar nicht auf das anabole Steroid an.

Es zeigte sich auch hier durch die Verwendung des anabolen Steroids eine Verringerung der Zahl der notwendigen Hämodialysen und der Zeit während der polyurischen Phase, die vergeht, um das Stickstoff-N-Gleichgewicht wieder herzustellen (Abb. 6). Bei den vier Patienten, die

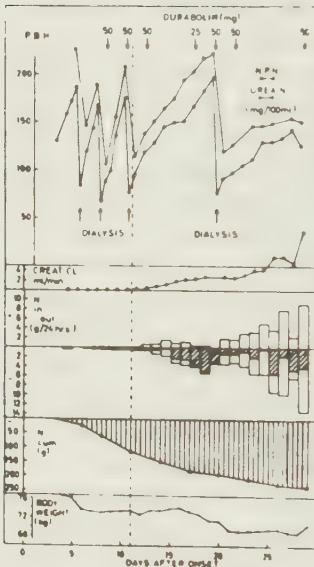


Abb. 6: 22jähriger Mann mit akutem Nierenversagen infolge Schocks nach Verkehrsunfall, mit Fraktur des Hüftgelenks und Kontusion der rechten Niere. Kreatinin Clearance blieb unter 5 ml/min für 24 Tage. Mit der anabolen Steroid-Therapie wurde begonnen, nachdem der Patient zweimal dialysiert worden war und dann auch in kleinerer Dosis als bei den anderen Patienten. Beachte die Verzögerung im Fortschreiten der Urämie zwischen der dritten und vierten Dialyse.

(Aus: Gjörup, S. u. J. H. Thaysen Acta Med. Scand. 167 (1960) 227)

kaum einen Einfluß des anabolen Steroids erkennen ließen, war anscheinend die primäre Stoffwechsellaage durch innere Blutungen und schwere Nekrosen sehr stark gesteigert. Trotz dieser vier nicht beeinflussten Fälle muß

Abb. 5 : Ergebnisse bei 11 Patienten mit akutem Nierenversagen, die mit 200-600 Glucose-Kalorien per ral, Haemodialyse - wenn der Wert für den Serum-Harnstoff-N-Spiegel 200 mg % überschritt - und 50 mg Durabolin im. pro Tag behandelt wurden. (Patient 7 erhielt Durabolin, jedoch nur in Intervallen.) Die "Retentionsphase" wurde in 2 Perioden aufgeteilt, eine vor und eine nach Behandlung. Der mittlere Anstieg des Harnstoff-N-Serumspiegels und die mittlere Harnstoff-N-Produktion wurden getrennt für jede Periode berechnet. Die Tabelle ist in 2 Abschnitte geteilt. Die obere Hälfte zeigt die Resultate von 7 Patienten mit gutem Therapieerfolg, die untere Hälfte die Resultate von 4 Patienten, die scheinbar nicht beeinflusst wurden.

Nr.	Fall	Alter	Grund- krankheit	Creat. clear. 5 ml unter min. Tag	Hauptanstieg des Serum Harnstoff-N (mg/100ml/24h) Vor Nach Ände- Dura- Dura- rung bolin bolin in %	Harnstoff-N Produktion (g/24h) Vor Nach Ände- Dura- Dura- rung bolin bolin in %	Anzahl der Dialysen	*lebend +ge- storben
7	71	22	Verkehrsunfall	24	35.5 13.4 - 62	13.8 5.6 - 59	4	*
8	103	68	Prostataektomie	22	13.8 4.7 - 66	5.6 1.9 - 66	0	*
9	114	62	Cholelithiasis	21	18.3 4.8 - 74	7.4 2.9 - 61	1	*
10	104	28	CCl ₄ Vergiftung	15	14.8 7.3 - 51	5.3 4.2 - 25	1	*
11	146	41	Laminektomie	20	18.7 12.9 - 31	10.2 7.7 - 24	1	*

FORTSETZUNG von Abb.5:

Nr. Fall	Alter	Grund- krankheit	Creat. clear. unter 5 ml min. Tag	Hauptanstieg des Serum Harnstoff-N (mg/100ml/24h)	Harnstoff-N Produktion (g/24h)	Anzahl der Dialysen	lebend + ge- storben
12	150	m 29 HgO Vergiftung	13	26.9 9.4 - 64	12.2 4.5 - 63	1	*
13	151	m 45 Verletzung der A.renalis	27	28.8 8.9 - 69	12.2 3.4 - 72	1	+
DURCHSCHNITT							
14	153	m 32 Verkehrs- unfall	17	41.0 39.0 - 5	16.0 15.6 - 2	3	*
15	80	m 79 Obstruk- tions- Ikterus	12	28.0 30.8 + 10	12.4 13.7 + 10	2	+
16	109	f 49 Sepsis Tetanus	11	32.7 26.5 - 19	12.0 10.0 - 16	2	+
17	99	m 45 Peritonitis Chole- cystektomie	15	37.8 34.0 - 10	16.6 15.0 - 9	3	+
DURCHSCHNITT							
14			14	34.9 32.6 - 7	14.3 13.6 - 5		

(Aus: Gjörup, S. und I.H.Thayesen, Acta.med.scand. 167 (1960) 227)

doch bei dem größeren Teil der Fälle die signifikante Besserung dem Durabolin zugeschrieben werden.

Auch Kessel überprüfte an Patienten mit relativ unkompliziertem akuten Nierenversagen die Wirkung der anabolen Steroide. Er konnte allerdings bei relativ kurzer Applikationsdauer keinen antiazotämischen Effekt von 1-Methyl-17 β -hydroxy-5 α -androst-1-en-3-on (Primobolan) beobachten. Zu einer günstigen Beeinflussung der Rest-N-Zunahme und der kumulativen N-Bilanz kam es aber bei den Patienten, die während der gesamten oligurisch-anurischen Phase mit hohen Dosen des anabolen Steroids behandelt wurden.

Gautier und Tönz haben einige Erfahrungen auf dem Gebiet der Behandlung anurischer Kinder mit anabolen Steroiden gesammelt. Sie berichten über zwei Kinder mit vollständiger Anurie auf der Basis einer Früh-Scharlach-Nephritis und einer tubulären Nekrose unbekannter Genese. Das Ausmaß des Eiweißkatabolismus beurteilten sie am täglichen Anstieg des Harnstoff-N im Blut. Bei einem der Kinder erfolgte nach Therapie mit 17 α -methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Dianabol) und 17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on-17 β -phenylpropionat (Durabolin) eine beträchtliche Abnahme der Blutharnstoff-N-Werte. Im anderen Fall, der Früh-Scharlach-Nephritis, wurde zwar eine Hämodialyse notwendig, jedoch stiegen die Blutharnstoffwerte während der nächsten fünf anurischen Tage nicht nennenswert an. Zur Beurteilung ihrer Ergebnisse ziehen sie die Werte der mittleren Geschwindigkeit des Harnstoffanstiegs von Loughridge heran, die an Patienten mit gleicher konservativer Therapie gewonnen wurden. Im Vergleich zu diesen muß der Therapie mit anabolen Steroiden bei Anurie im Kindesalter eine positive Beeinflussung zuerkannt werden.

Auch hinsichtlich der chronischen Niereninsuffizienz wurde der Versuch unternommen, mit Hilfe der anabolen Steroide einen Einfluß auf dieses recht mannigfache Krankheitsbild auszuüben. Hauptsächlich waren es chronische Pyelonephritiden, polyzystische Nieren und Nephritiden mit nephrotischem Einschlag, die Anlaß zu einer chronischen Niereninsuffizienz gegeben hatten. Klotz und Debray berichten 1950 erstmals über die Anwendung von Testosteronpropionat bei verschiedenen chronischen Nierenerkrankungen. Sie implantierten Testosteronpropionat bei einer 38jährigen Patientin mit schwerer chronischer Nephritis und zahlreichen innersekretorischen Störungen sowie Gonadeninsuffizienz. Implantation von 3 x 100 mg Testosteronpropionat brachte eine Besserung der gesamten Nierenfunktion für etwa 5 Monate. Eine spätere zweite Implantation verbesserte erneut die Nierenfunktion; diesmal war der Erfolg von 15monatiger Dauer. Bei vier weiteren Patienten mit Niereninsuffizienz ließen sich sowohl durch Injektion als auch durch Implantation die Rest-N-Werte eindeutig senken. Daraufhin empfehlen Klotz und Debray Testosteron bei Niereninsuffizienzen, die mit einem Hypogonadismus einhergehen.

Nach diesen ersten Beobachtungen mit chronischer Nephritis und gleichzeitigem Hypogonadismus sind 1957 von Freedman und Spencer Untersuchungen über den Einfluß von Testosteronpropionat auf chronische Niereninsuffizienzen unternommen worden. Zehn Patienten wurden unter ständig gleichen Bedingungen während einer Zeit von sechs Wochen beobachtet. Nachuntersuchungen wurden im Abstand von 6 und 12 Monaten gemacht. Als Maß für die Stoffwechselvorgänge wurden der Blutharnstoff, die Harnstoffclearance, die Proteinurie und die errechnete kumulative N-Bilanz genommen. In acht der zehn Fälle fielen die Werte für

den Harnstoff-N-Spiegel um 7 - 61 %, die vor der Behandlung nur um $\pm$ 10 % schwanken. Bei den restlichen zwei Patienten kam es zu einem Anstieg der Harnstoff-N-Werte. Beide Patienten wiesen aber auch eine negative kumulative N-Bilanz auf (Abb. 7). Nach Absetzen der Testosteron-Therapie stiegen die Harnstoff-N-Werte in den folgenden Monaten wieder bis zu den Ausgangswerten vor der Behandlung an. Es war ein Effekt des Testosteron von nur ca. 2 - 4 Wochen zu verzeichnen. Daraus ziehen die Untersucher den Schluß, daß sie die Anwendung von Testosteron bei Patienten mit akutem Nierenversagen befürworten können. Bei chronisch-urämischen Patienten stehen der Ausnutzung des günstigen Einflusses von Testosteron die durch die chronische Verlaufsform bedingte lange Verordnungszeit auftretenden Nebenwirkungen entgegen. Um die antikatabole Wirkungsweise der Androgene auszunutzen, behandelten Wilkey und Barsons chronisch-urämische Patienten ebenfalls mit Testosteronpropionat. In einer Reihe von Fällen - alle bekamen eine kohlehydratereiche, proteinarme und fettreiche Nahrung - sahen sie eine Verbesserung des Zustandes, erkennbar am Absinken des Non-Protein-Stickstoffs und des Kreatinin sowie am allgemeinen Wohlbefinden der Patienten. Eaton verwandte 1959 erstmals bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ein anaboles Steroid mit dissoziierter Wirkungskomponente. Er gab vier Patienten 17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on-17 β -phenylpropionat (Durabolin) in der Absicht, den Patienten nicht nur durch vorübergehende Senkung der Stickstoffwerte, sondern auch durch Förderung der Regeneration von Nierenparenchym zu helfen. Durabolin verminderte den Harnstoff-N-Spiegel sowie die Kaliumausscheidung und glich die Stickstoffbilanz aus. Die Harnstoff-clearance wurde nicht beeinflußt. Veränderungen am

Abb. 7: Beobachtungen an 10 urämischen Patienten während der Gabe von 50 mg Testosteronpropionat pro Tag - 14 Tage lang - .

Patient	Serumharnstoff mg/100ml		Harnstoffclearance ml/min		Proteinurie g/Tag		Kumulat. Gleichgewicht 14 Tage	
	Vor Testosteron	Nach Testosteron	Vor Testosteron	Nach Testosteron	Vor Testosteron	Nach Testosteron	Protein g	Kalium mäq
1	378	231	1.5	1.9	1.6	1.4	+ 116	+ 52
2	112	69	5.1	7.6	0.8	0.8	+ 134	+ 106
3	84	72	7.9	12.0	2.7	5.8	+ 19	+ 40
4	73	48	10.1	9.4	1.3	1.3	+ 260	+ 150
5	97	90	7.2	10.2	10.6	11.8	+ 564	+ 241
6	126	144	5.0	5.3	2.2	3.1	- 122	- 42
7	150	228	5.9	2.8	9.4	7.5	- 320	- 124
8	174	69	5.1	6.9	3.1	1.6	+ 241	+ 226
9	138	90	6.3	6.3	3.1	1.9	+ 186	+ 172
10	111	66	6.7	5.2	3.8	1.9	+ 206	+ 272

(Aus: Freedman, P. and A.G.Spencer Clin.Sc. (G.B.) 16 (1957) 11)

Albumin- und Globulin-Spiegel im Plasma waren nicht zu sehen. Auch Gjörup und Thaysen wandten sich der Frage zu, wie sich eine Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz auswirkt. Sie beobachteten 16 Patienten - 13 Patienten davon hatten eine chronische Pyelonephritis - unter der Behandlung von 17α -äthyl- 17β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on (Noräthandrolon) und Durabolin. Die Werte für die 24stündige endogene Kreatininclearance lagen bei allen Patienten unter 10 ml/min. Eine Beeinflussung durch das anabole Steroid ließ sich nur bei 5 der 16 Patienten eindeutig feststellen, wobei eine positive Stickstoffbilanz nur vorübergehend gesehen wurde. Ferner war es möglich, eine sehr viel eiweißreichere Diät zu geben, als sie in dem für diese Patienten gebräuchlichen Diätplan vorgesehen ist. Es kam zu einer Steigerung des Appetits und des allgemeinen Wohlbefindens. Dies wirkte sich besonders günstig bei marantischen und schwer urämischen Patienten aus. Gjörup und Thaysen halten aufgrund dieser Erfahrungen eine Langzeitbehandlung mit anabolen Steroiden nicht für empfehlenswert, da die günstige Beeinflussung nur so lange anhält bis sich ein neues Gleichgewicht wieder eingestellt hat. Beobachtungen des Rest-N-Spiegels unter dem Einfluß eines anabolen Steroids bei Patienten mit chronischer beziehungsweise akut exacerbierter Niereninsuffizienz machten 1960 Gerber und Cottier. Sie interessierte besonders, ob die anabolen Steroide einen antiazotämischen Effekt entfalten. Ihre Ergebnisse waren enttäuschend. Die Rest-N-Werte zeigten meist keine oder wenn überhaupt, dann nur eine kurzfristige Abnahme. Auch ihre experimentellen Untersuchungen an bilateral nephrektomierten Ratten hinsichtlich des Verlaufs der Azotämie, gemessen am Harnstoff-N-Spiegel, fielen negativ aus. Müting berichtet über 26 Patienten

mit chronischer Niereninsuffizienz bei verschieden stark ausgeprägter Anurie. Trotz Gabe von 17 α -methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on(Dianabol) kam es zu einer wesentlichen Verschlechterung der Niereninsuffizienz, erkennbar an der weiteren Abnahme des Serumeiweisses und dem kontinuierlichen Anstieg der Rest-N-Werte. Die Werte für Xanthoprotein im Serum, die freien Phenole, das Indikan und der freie Amino-N im Serum stiegen nur geringfügig an. Ein Rückgang konnte in keinem Falle festgestellt werden, so daß daraus auf eine wirksame Beeinflussung der katabolen Vorgänge geschlossen werden könnte. Bei einem zweiten Kollektiv von Patienten - es handelte sich ausschließlich um Patienten mit nephrotischem Syndrom - waren die Ergebnisse einer Therapie mit anabolen Steroiden ermutigender. Eine Reihe von klinischen Laborwerten nahm signifikant ab und wies auf einen deutlichen antikatabolen Effekt hin. Mehrere Untersuchungen an Patienten mit nephrotischem Syndrom oder Nephritis-Nephrose unter einer anabolen Therapie liegen auch von Sarre vor. Sowohl in Tierversuchen als auch bei klinischen Beobachtungen wurde ein günstiger Effekt des anabolen Steroids beziehungsweise des Testosterons festgestellt. Bei den Versuchen an Ratten zeigte sich, daß die β -Globuline geringer anstiegen und der Cholesterinspiegel stark verringert wurde. Ferner war die Überlebenszeit der behandelten Tiere länger. Eigenartigerweise sah man aber bei den behandelten Tieren eine stärkere Glomeruläreschädigung als bei den Kontrolltieren. Die Anwendung von Testosteron bei vier Patienten mit nephrotischem Syndrom ergab bei allen einen Anstieg des Gesamteiweisses im Serum, Vermehrung der Albumine, Abnahme der β -Globuline und eine Normalisierung der Cholesterinwerte. Mit der Absicht, den erhöhten Eiweißverlust bei Patienten mit

nephrotischem Syndrom unter Corticoidtherapie zu bremsen, beschäftigte sich Kluthe mit dem anabolen beziehungsweise antikatabolen Effekt des 1-methyl-17 β -hydroxy-5 α -androst-1-en-3-on (Primobolan) bei nephrotischem Syndrom. Er führte Stickstoff-Bilanzuntersuchungen unter Prednisolon und Primobolan durch. Methanolon zeigte einen deutlichen "protein-sparing-effect", der jedoch in seinem Ausmaß in Beziehung zur Eiweißaufnahme stand. Eine Verminderung der Stickstoffverluste war in jedem Falle zu registrieren. Hinweisend auf tierexperimentelle Befunde von Kluthe und Lampe - hierbei war eine Kombinationstherapie von Prednisolon und anabolem Steroid am erfolgreichsten - schlägt er ebenfalls eine Kombinationstherapie von Corticosteroiden und anabolen Steroiden vor. Eine negative Beeinflussung des nephrotischen Syndroms durch 17 α -äthyl-17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on (Noräthandrolon) geht aus einer Arbeit Gjörup und Munck hervor. Bei ihren Patienten kam es nach Gabe des anabolen Steroids zu einem Abfall der Serumalbumine, Zunahme der Ödeme und Lipämie. Die bei zwei Patienten anschließend durchgeführten Leberfunktionsprüfungen ergaben eine Leberschädigung, bei der es zu einer Verminderung der Albuminsynthese in der Leber gekommen war. Da diese Veränderungen nach anaboler Therapie an Patienten mit anderen Erkrankungen nicht gefunden wurden, deuten die Untersucher diese Befunde so, daß es beim nephrotischen Syndrom zu einem relativ großen Verlust der Leberfunktionsreserve kommt.

Weitere Forschungen auf dem Gebiet der Beziehungen zwischen anabolen Substanzen und dem Organ "Niere" beschäftigen sich mit der Frage, ob es zu einer Veränderung der Nierenfunktion kommt, die sich auch in den klinisch möglichen Funktionsprüfungen manifestieren. Erste Untersu-

chungen in dieser Richtung stammen von Welsh et al. Er benutzte für seine Versuche weibliche Hunde und prüfte an ihnen die maximale tubuläre Transportkapazität (T_m) für Diodrast, die Kreatininclearance (GFR) und die effektive renale Plasmadurchströmung (Diodrast clearance). GFR und die Diodrast clearance wurden durch Gabe von Testosteron nicht verändert. Dagegen stieg die tubuläre Fähigkeit, Diodrast zu reabsorbieren, um ein Vielfaches nach Testosteronapplikation. Bei entsprechend hoher Dosis gelang es, das T_m -Diodrast zu verdoppeln. Gleichzeitig ging damit eine Verringerung der Natrium- und Kaliumausscheidung im Harn einher. Lattimer fand ebenfalls bei seinen Beobachtungen an Hunden nach Testosteron eine Steigerung der Nierenfunktion. Inulin-clearance und T_m -Diodrast nahmen in gleichem Ausmaße zu wie die Niere hypertrophierte. Dagegen konnte er beim Menschen nach 14tägiger Behandlung mit 25 mg Testosteron keine Beeinflussung dieser Werte feststellen. Lediglich bei solchen Patienten, die diese relativ kleine Dosis Testosteron während der Phase der kompensatorischen Hypertrophie der restlichen Niere nach vorangegangener Nephrektomie bekamen, wurde ein größerer Funktionsanstieg als bei gleichen Kontrollpatienten beobachtet. 1961 wurde von Werner et al. erstmals ein anaboles Steroid - 17α -methyl- 17β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Methandrostenolon-Dianabol) - hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion bei Patienten mit unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion erprobt. Als klinische Funktionstests dienten die Phenolrotausscheidung, Kreatininclearance, Inulinclearance, die renale Plasmadurchströmung und das T_m PAH (Abb. 8 u. 9). Alle diese Funktionstests blieben durch Methandrostenolon unbeeinflusst.

Abb.: 8

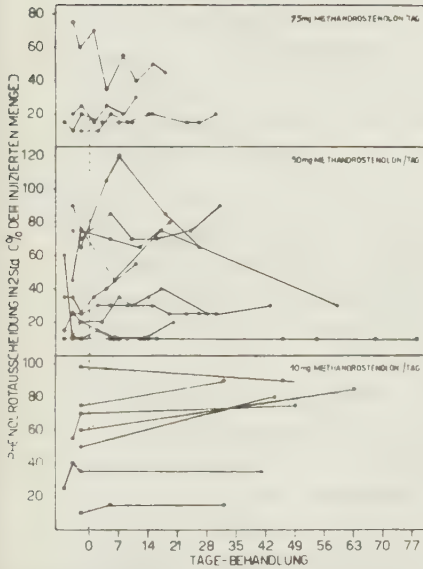


Abb. 12. Phenolrötausscheidung in 2 Std. (% der injizierten Menge) von Patienten mit Nephropathie vor und nach verschieden langer Behandlung mit 75, 50 und 10 mg Methandrostenolon täglich

Abb.: 9

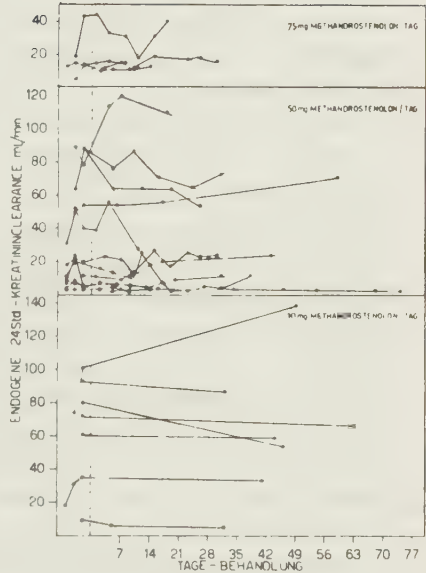


Abb. 13. Endogene Kreatininclearance von Patienten mit Nephropathie vor und nach verschieden langer Behandlung mit 75, 50 und 10 mg Methandrostenolon täglich

Aus: Werner, M., A. Hitz, H. Thölen und H.-R. Baumann
Klin. Wschr. 39, 19: 998 (1961)

Aufgrund dieser Ergebnisse halten die Untersucher die Gabe von anabolen Steroiden zur Verbesserung der Nierenfunktion für nicht geeignet, raten jedoch zu einer anabolen Therapie bei urämischen Patienten, da sie die Stickstoffbilanz auszugleichen vermögen sowie das allgemeine Wohlbefinden steigern können.

C EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Die Untersuchungen wurden an 32 Patienten durchgeführt. Diese Anzahl von Patienten teilte sich auf in zwei Gruppen. Die erste Gruppe (Tabelle 1) bestand aus 15 Patienten. Es handelte sich um nierengesunde Patienten mit einem völlig normalen Befund im Isotopennephrogramm, die im Rahmen einer allgemeinen klinischen Durchuntersuchung erfaßt wurden.

Die zweite Gruppe (Tabelle 2) umfaßte 17 nierenkranke Patienten. Bei diesen ausgewählten Patienten stand im Vordergrund des Befundes im Isotopennephrogramm eine pathologisch veränderte tubulo-sekretorische Phase. Bei 13 Patienten beruhte die Veränderung der zweiten Phase des Isotopennephrogramms auf einer chronischen Pyelonephritis. Die restlichen Patienten hatten einen renalen Hypertonus, einen ungeklärten Oberbauch-Tumor, eine Herzinsuffizienz und eine allgemeine Gefäßsklerose. Bei allen Patienten waren auch aufgrund anderer klinischer Untersuchungen (Clearance-Untersuchungen, Phenolrot-Probe, Harnstoff-N und Kreatinin) eindeutig Nierenveränderungen festgestellt worden. Von zwei Patienten der zweiten Gruppe liegen zur Beurteilung der Wirkung des Primobolan-Depot nur 2 Isotopennephrogramme vor (Leerisotopennephrogramm und 1. Isotopennephrogramm nach Medikation von Primobolan), da sie auf eigenen Wunsch das Krankenhaus vorzeitig verließen. Bei einer weiteren Patientin dieser Gruppe konnte das 2. Isotopennephrogramm nach Medikation von Primobolan-Depot erst 24 Tage später geschrieben werden, da sich der Allgemeinzustand der Patientin aufgrund ihrer Kreislauftsituation so verschlechterte, daß ein Transport in die Nuklear-medizinische Abteilung zur Durchführung des Isotopennephrogramms nicht verantwortbar war.

Tabelle 1: Klinische Angaben der ersten Gruppe der Untersuchung
(15 Patienten mit regelrechtem Isotopen-nephrogramm)

Fall Nr.	Alter	Ge- schlecht	Klinische Diagnose
1	55	m	Marcumar bedingte Blutungen
2	58	m	Stumpfgastritis, Urämie
3	70	f	Dekompensierter Hypertonus
4	59	m	Infektarthritits
5	65	f	Chronische Gastritis, Diabetesmellitus
6	62	m	Linksherzinsuffizienz
7	59	f	Chronische Hepatopathie
8	74	f	Myokardschaden, Arteriosklerose
9	56	m	essentielle Hypertonie
10	54	m	Myokardinfarkt
11	62	m	Epistaxis bei Hypertonus
12	69	m	Chronische Hepatitis, Hypertonus
13	62	f	Hypertonus
14	67	f	totaler A.-V.-Block
15	51	f	Asthma bronchiale

Tabelle 2: Klinische Angaben der zweiten Gruppe der Untersuchung
(17 Patienten mit pathologischem Befund im Isotopennephrogramm)

i.v. Pyelogramm:
- kein Nachweis entzündlicher Veränderungen
+ entzündliche Veränderungen vorhanden

Urin-Befund:
+ *Sediment+ und Bakterien
+ Sediment+; keine Bakterien
- Sediment-; keine Bakterien

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Diagnose	i.v. Pyelo- gramm	Harstoff- -N- mg %	Kreatinin mg %	Urin- befund
1	59	m	Renaler Hypertonus; Arthritis urica	-	18	-	-
2	73	f	Chronische Pyelonephritis	-	20	1,7	+
3	70	f	Chronische Pyelonephritis	fehlt	35	6,3	+
4	48	m	Chronische Pyelonephritis	-	56	5,1	+*
5	76	m	Oberbauch-Tumor; Pyelonephritis	-	14	-	+
6	67	m	Chronische Pyelonephritis Extrakapilläre Glomerulonephri- tis	fehlt	40	2,0	+
7	51	f	Chronische Pyelonephritis oder Nephritis mit nephrotischem Einschlag	fehlt	27	1,7	+*
8	59	f	Chronische Pyelonephritis Nephrolithiasis; Phenacetin- Niere	-	40	3,5	-
9	66	f	Chronische Pyelonephritis	-	22	1,5	+

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Diagnose	i.v. Pyelo- gramm	Harnstoff- -N- mg %	Kreatinin mg %	Urin- befund
10	71	m	Chronische Pyelonephritis	-	14	-	+
11	68	f	Herzinsuffizienz Chronische Pyelonephritis	-	26	1,5	++
12	63	f	Chronische Pyelonephritis (Nephrektomie links 1964)	fehlt	37	3,4	+
13	66	f	Chronische Pyelonephritis	+	15	-	+
14	80	f	Kreislaufdekompensation Chronische Pyelonephritis	-	17	1,0	++
15	66	f	Allgemeine Gefäßsklerose	-	34	4,1	+
16	80	f	Chronische Pyelonephritis Recidivierende Niereninsuffi- zienz	fehlt	34	2,7	++
17	83	f	Chronische Pyelonephritis	fehlt	30	1,7	+

METHODIK:

Die Untersuchungsmethodik war für beide Gruppen gleich. Es wurden von allen Patienten zu genau festgelegten Zeitpunkten 3 Isotopennephrogramme geschrieben. Das 1. Isotopennephrogramm -sogenanntes Leer-Isotopennephrogramm- wurde vor Beginn der Medikation von 1-Methyl-17 β -hydroxy-5 androst-1en-3on(Primobolan-Depot) angefertigt und diente gemeinsam mit der gezeigten klinischen Symptomatologie als Ausgangswert zur Beurteilung der Funktion der Nieren des Patienten. Danach erhielt jeder Patient an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eine intramuskuläre Injektion von jeweils 100 mg Primobolan-Depot. Am 3.Tag nach der ersten Primobolan-Depot-Injektion wurde das 2. Isotopennephrogramm aufgezeichnet. Das dritte und letzte Isotopennephrogramm folgte am 10. Tag nach der ersten Injektion.

Beispiel:

NAME	28.IX.	30.IX.	1.X.	2.X.	3.X.	10.X.
Völker, Lydia	I.ING (Leer-ING)	100mg Primobolan-Depot	100mg	100mg	II.ING	III.ING

Durchführung des Isotopennephrogramms:

Alle Patienten wurden in Diurese untersucht. Sie bekamen 30 Minuten vor Beginn des Isotopennephrogramms 500 ml dünnen Tee zu trinken. Kurz vor der Ausführung des Isotopennephrogramms wurde der Patient aufgefordert, die Blase zu entleeren. Danach wurde der Patient in Bauchlage auf den Untersuchungstisch gelegt, und zwei Szintillationszähler wurden anhand von Perkussion und Abdomenübersichtsaufnahme über beiden Nieren eingestellt. Ein dritter Szintillationszähler wurde zunächst über dem Herzen aufgesetzt und nach Beginn der Exkretionsphase über der Blase eingestellt. Jetzt erfolgte die rasche Injektion von J¹³¹-Hippuran, durchschnittlich 0,32 μ C pro kg Körpergewicht. Die Untersuchungsdauer lag zwischen 15 und 30 Minuten.

Auswertung des Isotopennephrogramms:

Die Auswertung des Isotopennephrogramms ist trotz verschiedener Bemühungen (Witkofski et al., Krueger et al.) immer noch nicht mathematisch exakt möglich. Für diese Untersuchung wurde die von Farschidpur, Pfeffer et al. modifizierte Methode Krueger's und Witkofski's zur Auswertung der Isotopennephrogramme angewandt. Es wird zunächst eine Parallele zur Null-Linie in der Höhe des Übergangs von der Durchblutungsphase zur tubulo-sekretorischen Phase gezogen. Durch Verbindung der Schnittpunkte dieser Parallele mit der Kurve des Isotopennephrogramms und ihrem höchsten Punkt, der den Übergang der tubulo-sekretorischen Phase in die Exkretionsphase kennzeichnet, wird ein Dreieck gebildet. Die Winkel dieses Dreiecks werden mit α , β , γ bezeichnet. (Abb.10)

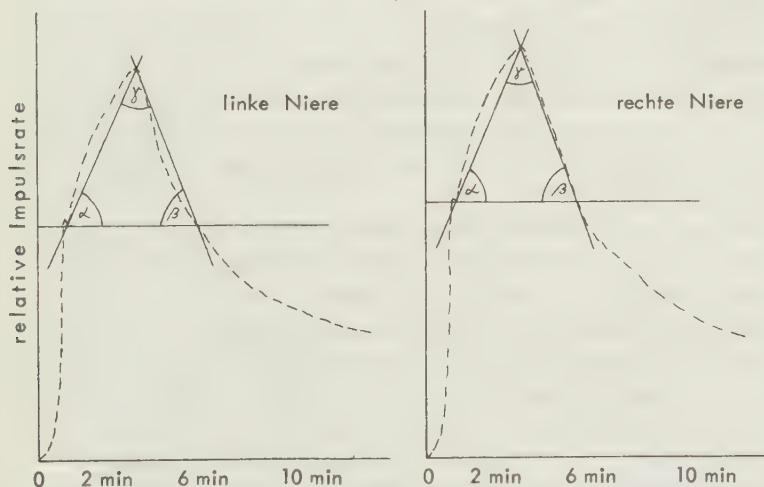


Abb.10: Normales Isotopennephrogramm mit eingezeichnetem Schema der Winkelmessung.

(Winkel 46° , Winkel β 40° , Winkel γ 94°)

(Winkelwerte eines normalen Isotopennephrogramms)

Die Größe des Winkels α stellt ein Maß für die tubulosekretorische Funktion dar. Dementsprechend kann man aus dem Winkel β auf die Exkretionsleistung der Niere schließen. Der Winkel γ dieses Dreiecks gibt nun Aufschluß über die Gesamtnierenleistung. Vergrößert sich der Winkel γ , so muß von einer Herabsetzung der Nierenleistung gesprochen werden. Wodurch es im einzelnen zu dieser verminderten Leistung der Niere gekommen ist, kann dann durch die Betrachtung der Größen der Winkel α und β , die ja tubulosekretorische beziehungsweise die exkretorische Leistung der Niere repräsentieren, geklärt werden. Diese Konstruktion des Dreiecks und die Messung der darin vorhandenen Winkel wurden für jede einzelne Niere eines Isotopennephrogramms durchgeführt.

ERGEBNISSE:

Bei beiden Untersuchungsreihen - sowohl in der Reihe mit normalem als auch bei den Patienten mit einem pathologischen Befund im Isotopennephrogramm - traten nach der Primobolan-Depot Medikation unterschiedliche Veränderungen auf. Ein Teil der Patienten blieb uneinflusst.

In der ersten Patientengruppe der Untersuchung veränderte sich der Befund im Isotopennephrogramm bei 6 der 15 Patienten. Bei 9 Patienten dieser Reihe konnte keinerlei Beeinflussung des Isotopennephrogramms durch die Medikation beobachtet werden. Die Patienten Fall 1 und Fall 2 zeigten in den ersten beiden Isotopennephrogrammen keine Veränderungen, dagegen aber im 3. Isotopennephrogramm. Hier erfolgte eine deutliche Abflachung der tubulosekretorischen Phase. Bei dem Patienten Fall 3 war ebenfalls eine Reduzierung der tubulosekretorischen Phase zu beobachten. Zu dieser Verminderung der 2. Phase war es bei diesem Kranken allerdings schon im 2. Isoto-

pennephrogramm gekommen. Außerdem kam zu dem verlangsamten weiteren Aktivitätsanstieg noch hinzu, daß das Maximum der Hippurananreicherung in der Niere verspätet auftrat. Bis auf geringfügige Unterschiede war der gleiche Befund auch beim 6. Patienten dieser Gruppe festzustellen. Bei beiden Kranken wies zwar das 3. Isotopennephrogramm noch eine geringe Reduzierung der tubulo-sekretorischen Phase gegenüber dem 1. Isotopennephrogramm auf, jedoch war ein verspätetes Maximum nicht mehr zu sehen. Zu reinen Abflußstörungen im 3. Isotopennephrogramm kam es bei den Patienten Fall 14 und 15. Bei dem Kranken Fall 14 traten diese Exkretionsstörungen im Gegensatz zu dem Patienten Fall 15 sowohl im 2. als auch im 3. Isotopennephrogramm auf. Eine signifikante Änderung der Durchblutungsphase im 2. Isotopennephrogramm zeigte sich bei dem Patienten Fall 4. Gleichzeitig kam es auch zu einer Vergrößerung des Winkels α . Das 3. Isotopennephrogramm des Patienten wies wieder die normalen Verhältnisse des Leer-Isotopennephrogramms auf.

Die zweite Gruppe umfaßte 17 Patienten mit einer eingeschränkten tubulo-sekretorischen Phase. Hier war - wie schon bei der ersten Gruppe - festzustellen, daß sich bei einigen Patienten eine Beeinflussung und Veränderung des Befundes zeigte, bei anderen diese nicht eindeutig zu erkennen war. Bei 10 Kranken dieser zweiten Untersuchungsreihe bestand die Veränderung des Befundes im Isotopennephrogramm in einer Vergrößerung des Winkels α (z.B. Abb. 11-16). Die vorher eingeschränkte tubulo-sekretorische Phase, die in einem relativ flachen Verlauf dieser Teilstrecke der Isotopennephrogramm-Kurve zum Ausdruck kam, veränderte sich in der Weise, daß es zu einem normalen oder sogar noch über das Normale hinausgehenden Verlauf kam. Dies traf in ganz besonderem

Maße für die Patienten Fall 2, 7, 10 und 12 zu (Abb. 13, 14, 15, 16).

Bei der Kranken Fall 2 handelte es sich um eine 73jährige Patientin mit einer ausgesprochen chronischen Pyelonephritis, bei der der Winkel α gewaltig zunahm, wobei die rechte Niere in noch stärkerer Weise als die linke Niere von diesem Effekt betroffen war. Aufgrund dieser enormen Beeinflussung der zweiten Phase und auch der positiven Veränderung der Exkretionsphase erfolgte dadurch gleichzeitig eine Steigerung der Gesamtnierenleistung gemessen am Winkel γ . Im 3. Isotopennephrogramm war nur noch eine geringfügige Zunahme der tubulo-sekretorischen Phase festzustellen. Die Gesamtnierenleistung blieb aber durch die Veränderung der Exkretionsphase wie im 2. Isotopennephrogramm gleich. Bei einer 51jährigen Patientin Fall 7 war eine große Zunahme der tubulo-sekretorischen Phase - besonders im 2. Isotopennephrogramm - zu verzeichnen und hier im wesentlichen nur an der linken Niere, die ja auch im Leer-Isotopennephrogramm die am stärksten veränderte war. Die Gesamtleistung der linken Niere nahm ebenfalls beträchtlich zu. Im 3. Isotopennephrogramm dieser Patientin war nun der Verlauf der zweiten Phase wieder abgeflachter, aber immer noch steiler als im Leer-Isotopennephrogramm. Die Gesamtleistung der linken Niere des Leer-Isotopennephrogramms entsprach jetzt wieder dem 3. Isotopennephrogramm. Bei dem 71jährigen Patienten Fall 10 kam es im 2. Isotopennephrogramm bei beiden Nieren zu einer signifikanten Zunahme des Winkels der zweiten Phase des Isotopennephrogramms und damit auch zu einer erheblichen Zunahme der Gesamtnierenleistung. Das 3. Isotopennephrogramm zeigte im wesentlichen das gleiche Bild, jedoch sanken die Winkelwerte etwas ab, aber so geringfügig, daß sie immer noch über den

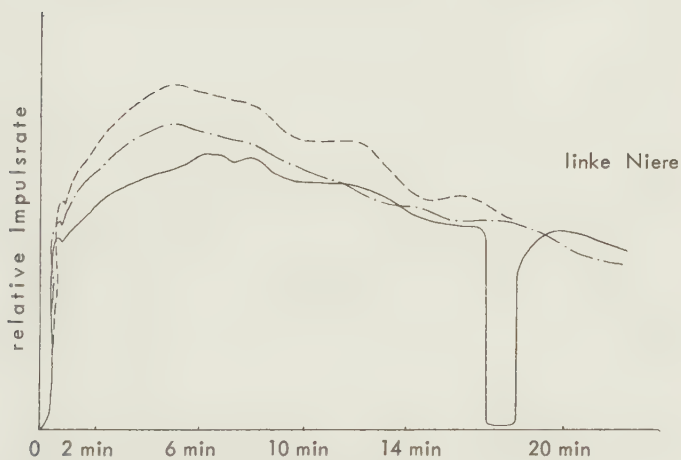
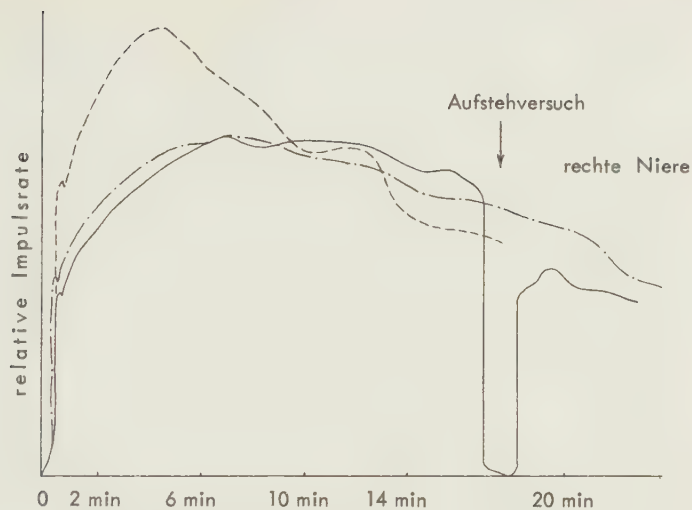


Abb.11: Fall Nr. 5 rec. Pyelonephritis

- I. Isotopennephrogramm — (Leer-ING)
- II. Isotopennephrogramm - · - · - (1.ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopennephrogramm - - - - (2.ING nach Primobolan-Dep.)

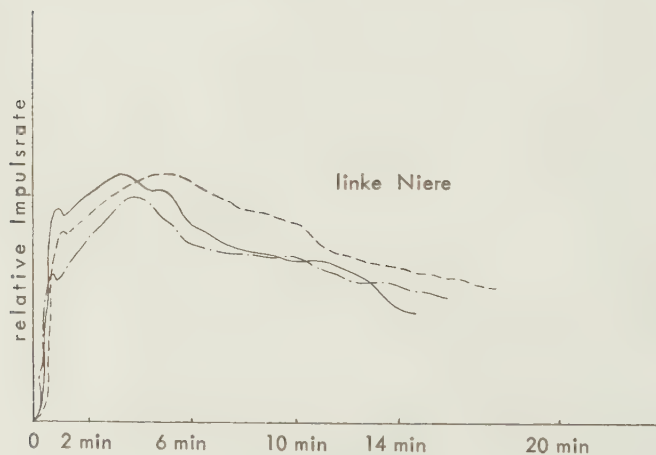


Abb. 12: Fall Nr. 9 chron. Pyelonephritis

- I. Isotopennephrogramm ——— (Leer-ING)
- II. Isotopennephrogramm — · — · — (1. ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopennephrogramm - - - - - (2. ING nach Primobolan-Dep.)

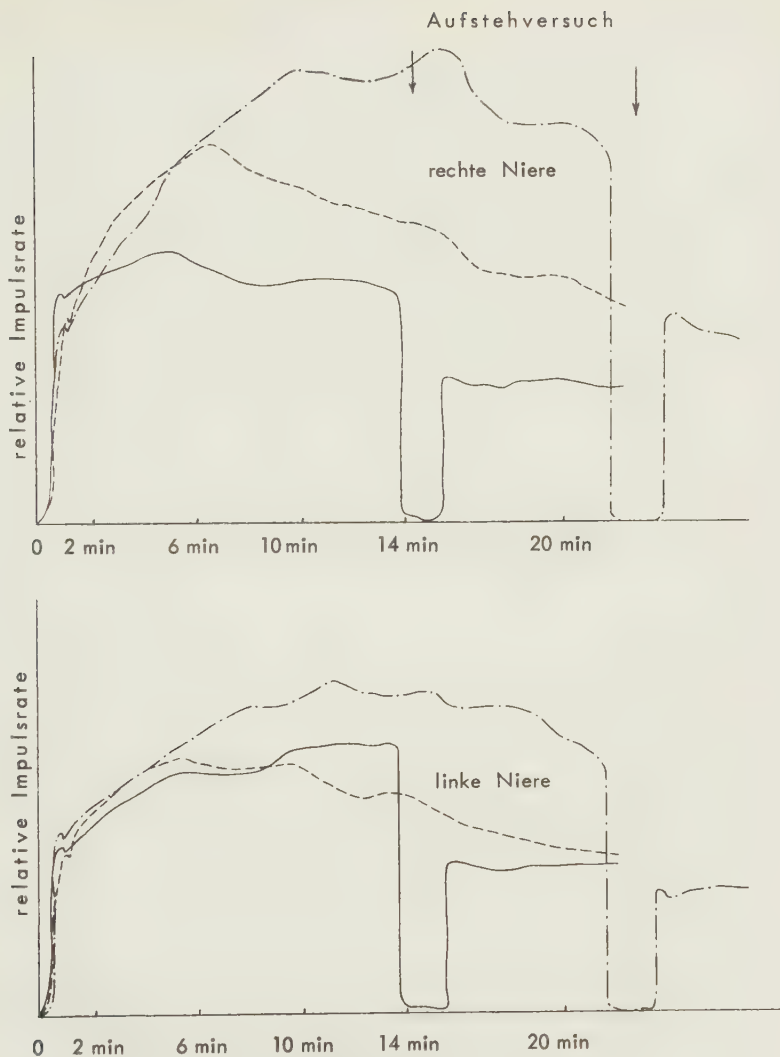


Abb.13: Fall Nr. 2 chron. Pyelonephritis

I. Isotopennephrogramm ———
(Leer-ING)

II. Isotopennephrogramm - · - · -
(1. ING nach Primobolan-Dep.)

III. Isotopennephrogramm ---
(2. ING nach Primobolan-Dep.)

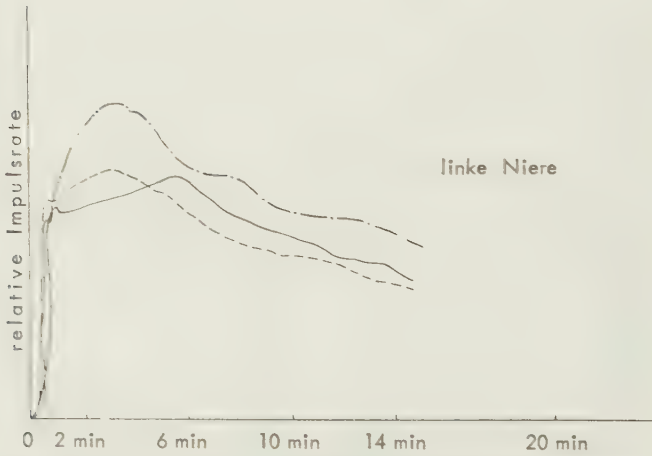
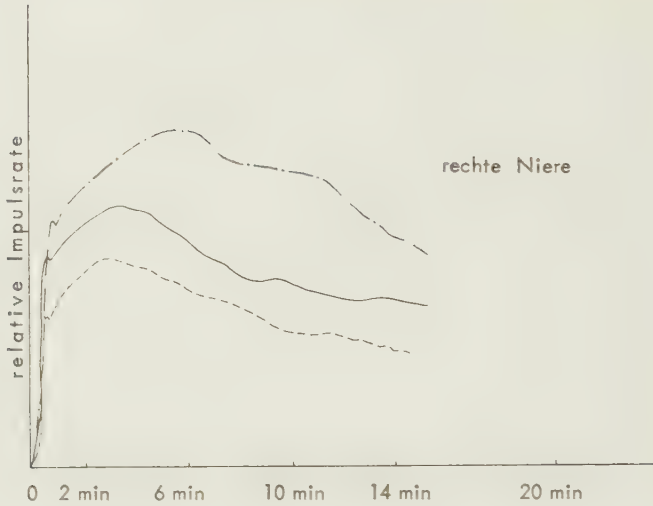


Abb. 14: Fall Nr. 7 chron. Nephritis mit nephrotischem Einschlag

- I. Isotopennephrogramm — (Leer-ING)
- II. Isotopennephrogramm — · — · — (1. ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopennephrogramm - - - - (2. ING nach Primobolan-Dep.)

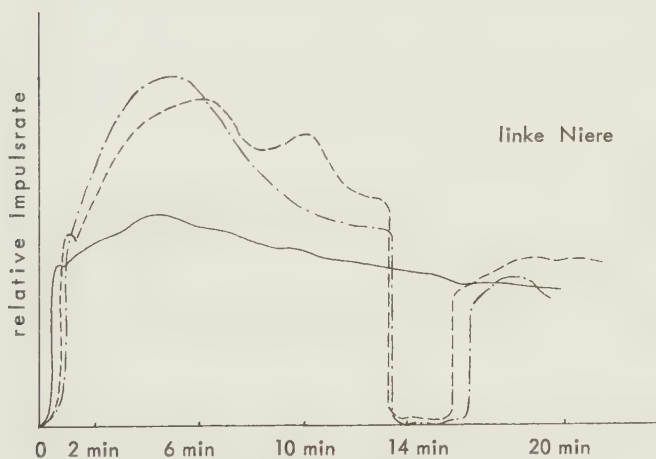
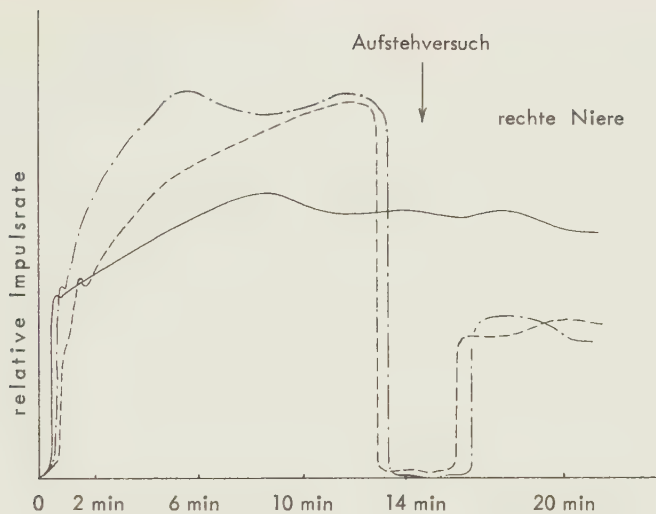


Abb.15 : Fall Nr.10 chron. Pyelonephritis

- I. Isotopennephrogramm — (Leer-ING)
- II. Isotopennephrogramm — — — (1.ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopennephrogramm - - - (2.ING nach Primobolan-Dep.)

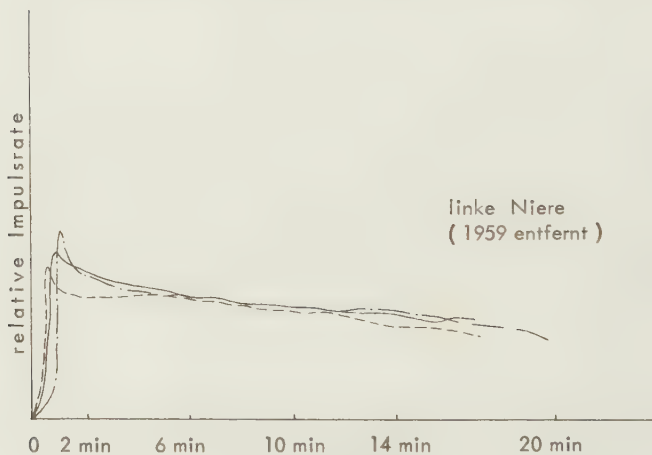
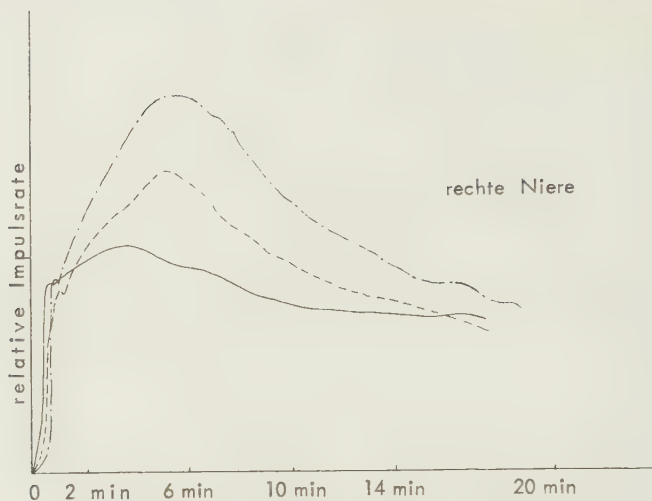


Abb.16; Fall Nr. 12 chron. Pyelonephritis

- I. Isotopennephrogramm ——— (Leer-ING)
- II. Isotopennephrogramm — · — · — (1.ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopennephrogramm - - - - - (2.ING nach Primobolan-Dep.)

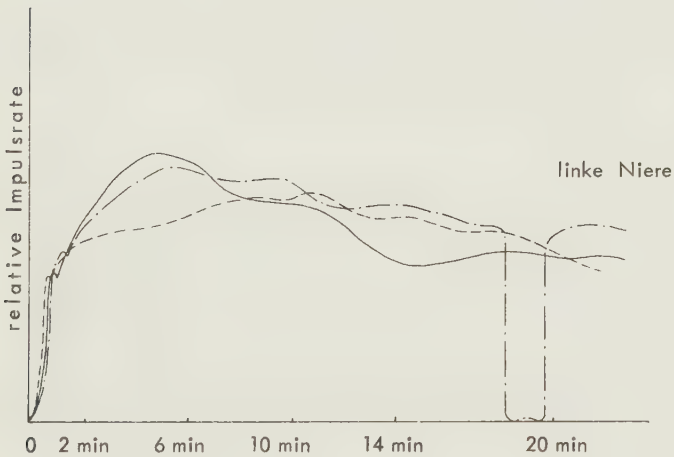
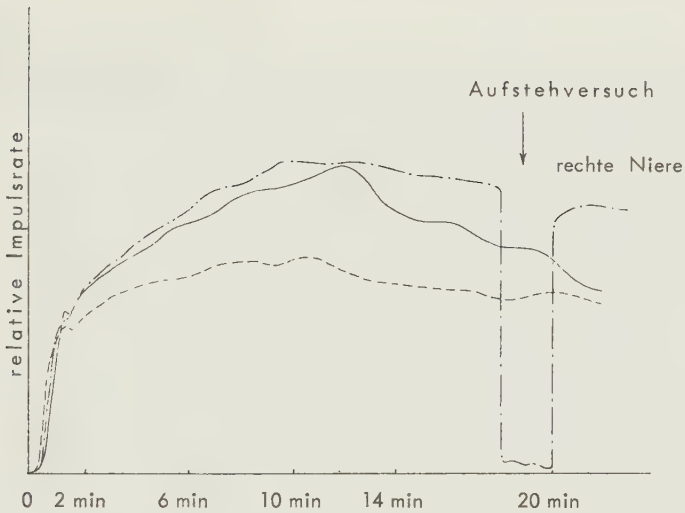


Abb.17 : Fall Nr. 6 chron. Pyelonephritis (später als extrakapilläre Glomerulonephritis verifiziert)

- I. Isotopnephrogramm ————— (Leer-ING)
- II. Isotopnephrogramm - · - · - · (1.ING nach Primobolan-Dep.)
- III. Isotopnephrogramm - - - - - (2.ING nach Primobolan-Dep.)

Normalwerten lagen. Auch bei der Patientin Fall 12 war dieser Effekt - beträchtliche Zunahme im 2. Isotopennephrogramm und leichte Abnahme im 3. Isotopennephrogramm bis zum normalen Verlauf - zu beobachten.

Zu unterschiedlichen Erscheinungen kam es bei einem 67-jährigen Patienten Fall 6 (Abb. 17). Im 2. Isotopennephrogramm vergrößerte sich der Winkel α , aber gleichzeitig trat eine deutliche Stauung besonders der rechten Niere auf, die aber durch einen Aufstehversuch kaum beeinflussbar war. Im 3. Isotopennephrogramm zeigte sich eine erhebliche Abflachung der zweiten Phase des Isotopennephrogramms, die sogar so weit ging, daß der Wert für die zweite Phase des Leer-Isotopennephrogramms unterschritten wurde. Die Gesamtnierenleistung lag somit auch unter der des Leer-Isotopennephrogramms. Bei den restlichen 6 Patienten änderten sich die Befunde in allen drei Isotopennephrogrammen nur wenig, so daß man keine eindeutigen Veränderungen im Befund des Isotopennephrogramms feststellen konnte.

D DISKUSSION:

Der Versuch, mit Androgenen und den davon abgeleiteten anabolen Steroiden einen Einfluß auf Erkrankungen der Niere auszuüben, ist immer wieder unternommen worden, da sich in zahlreichen Tierversuchen eine eindeutige Beeinflussung der Niere durch diese Steroide erzielen ließ. Heute sind sich die meisten Untersucher darüber einig, daß bei akutem Nierenversagen die Gabe anaboler Steroide von Nutzen ist. Bei chronischen Nephropathien lassen die bisherigen Untersuchungen eine solche Aussage nicht zu.

Die hier beschriebenen Untersuchungen, die sich im wesentlichen mit der Frage beschäftigen, ob es durch Ga-

be von anabolen Steroiden zu einer Funktionsverbesserung der Niere bei chronischer Pyleonephritis kommt, zeigten im Isotopennephrogramm, das als Test zur Beurteilung diente, keine einheitlichen Ergebnisse. Bei der ersten Gruppe, die als Kontrollserie für die Gruppe der pathologischen Fälle diente, traten einige beachtenswerte und unerwartete Resultate auf. Die bei vier Patienten beobachtete Abflachung der tubulo-sekretorischen Phase spricht für eine vorübergehende Funktionsstörung der Niere, insbesondere der aktiven sekretorischen Leistung des Parenchyms. Dabei muß man jedoch berücksichtigen, daß auch während dieser Phase des Isotopennephrogramms gleichzeitig noch andere Vorgänge ablaufen, die jedoch nicht direkt im Kurvenbild in Erscheinung treten, aber es dennoch beeinflussen. Die Kurve des Isotopennephrogramms wird in jedem Punkte von einer Reihe von Faktoren gebildet. Als mitbestimmende Faktoren kommen dabei zumindest Isotopenblutspiegel, Nierendurchblutung, aktive tubuläre Sekretion und Exkretionsvorgänge in Betracht. Es kann nun so sein, daß eine passagere Beeinträchtigung einer dieser Faktoren zu der Abflachung geführt hat.

Aber gleichzeitig ist auch zu beachten, daß sich, wie in Tierversuchen gezeigt wurde, nach einer entsprechenden Dosierung des anabolen Steroids und Erreichen des maximalen Nierengewichts bei einem gesunden Tier keine weitere Verminderung der Ausscheidung von Stickstoff und Harnstoff fand, sondern sogar eine vorübergehende eindeutige Zunahme dieser Größen zustande kam, bis sich nach einer gewissen Zeit das alte Niveau wieder eingestellt hatte. Diese Tatsache spricht dafür, daß in einem gesunden Organismus anabole Vorgänge nur bedingt möglich sind und der Organismus schon nach kurzer Zeit mit Gegenregulationen antwortet, die vorübergehend zu

einer Verschlechterung führen, bis die normale Ausgangssituation wieder erreicht ist. Im Rahmen dieses Vorganges wäre auch eine kurzfristige Störung im Sinne einer Verminderung des Funktionsablaufs der Niere bei einem Gesunden vorstellbar.

Die anderen bei den Untersuchungen aufgetretenen Veränderungen im Isotopennephrogramm, wie z.B. Beeinflussung der Durchblutungsphase und Exkretionsstörungen, sind mit größter Wahrscheinlichkeit im überwiegenden Maße auf extrarenale Komponenten zurückzuführen. Möglicherweise haben auch Reaktionen nach der Injektion, wie Unwohlsein, Blässe und Schweißausbruch, als Ausdruck vasomotorischer Dysregulation zu einer Beeinträchtigung des Kurvenverlaufs geführt. Taplin sprach beim Auftreten dieser Erscheinungen vom "neurogenic shock".

Bei den Patienten mit pathologischen Befunden im Isotopennephrogramm, die im überwiegenden Anteil auf Veränderungen durch eine chronische Pyelonephritis zurückzuführen waren, traten bei einem beachtlichen Teil der Kranken positive Änderungen des Verlaufs der zweiten Phase des Isotopennephrogramms auf. Es kam zu einer Vergrößerung des Winkels α , die im Sinne einer Funktionszunahme der Niere gedeutet werden muß. Allerdings war diese Zunahme nur bei den Patienten zu beobachten, die nur eine Einschränkung mittleren Grades der Nierenfunktion anhand des Isotopennephrogramms aufwiesen. Es ist daher hier sicher von entscheidender Bedeutung, in welchem Ausmaß sich noch gesundes, funktionstüchtiges Parenchym in den Nieren befand und inwieweit damit dem anabolen Steroid die Möglichkeit gegeben war, mit Hilfe der anabiotischen Komponente zu einer Steigerung der Sekretionsleistung des Parenchyms beizutragen. Man weiß

vor allen Dingen aus Versuchen an der Mäuseniere, daß es zu Aktivitätsveränderungen des protein-biosynthetischen Systems unter Gabe von Androgenen kommt. Ferner hat man während des Anstiegs des Nierengewichts durch Androgengabe eine gleichzeitige Zunahme der Gesamt-Ribonucleinsäure der Zellen beobachtet. Dieser Anstieg der Gesamt-Ribonucleinsäure ist insbesondere auf eine Stimulierung der mikrosomalen Ribonucleinsäure zurückzuführen. Das durch diese Verschiebungen in der Proteinsynthese neu und vermehrt aufgebaute Eiweiß wird zweifellos zu einem großen Teil für die Erhaltung der Zellfunktionen bereitgestellt. Ein Teil dieses Eiweisses wird aber auch als spezifisches Eiweiß - Enzymeiweiß - gebildet. Diese Ergebnisse und die Tatsache, daß es durch Behandlung mit Androgenen zu Enzymaktivitätssteigerungen kommt, läßt die Vermutung zu, daß dadurch bis zu einem gewissen Maße eine Funktionssteigerung zu erklären ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes der Wirkung anaboler Steroide - wie überhaupt das Ansprechen eines Patienten auf anabole Steroide - auf die Niere beziehungsweise den Körper, sollte aber auch der gesamte endokrine Gleichgewichtszustand des Patienten in Betracht gezogen werden. Der gesamte endokrine Gleichgewichtszustand, über den man noch sehr wenig unterrichtet ist, wird sicherlich auch durch anabole Steroide eine Beeinflussung erfahren, die dann das geringere oder stärkere Hervortreten eines Effekts der anabolen Steroide ermöglicht. Trotz dieser Hinweise zur Erklärung der Funktionssteigerung darf aber auch hier in keiner Weise der Einfluß extrarenaler Faktoren auf diese Ergebnisse außer acht gelassen werden.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungsergebnissen stehen die Ergebnisse, die mit anderen klinischen Funktionsproben nach anaboler Steroidtherapie bei Patienten mit un-

terschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion gemacht wurden. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß es sicher auf die Auswahl des Krankenguts und damit auf den Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung ankommt. Außerdem ist noch zu berücksichtigen, daß das Isotopennephrogramm bereits eine pathologisch veränderte zweite Phase und damit eine Funktionseinbuße der Niere erkennen lassen kann, wenn die Blutwerte noch im Bereich der Norm liegen. Aufgrund der hier dargelegten Untersuchungsergebnisse läßt sich aber feststellen, daß sich bei einem Teil der Patienten mit chronischer Pyelonephritis nach Medikation eines anabolen Steroids (Primobolan-Depot) im Isotopennephrogramm eine Zunahme des Winkels α einstellt, die als Besserung des Funktionszustandes der Niere aufgefaßt werden muß.

E ZUSAMMENFASSUNG:

Nach einleitender Besprechung der Isotopennephrographie und ihrer Indikationen werden zunächst eingehend die Wirkung von anabolen Steroiden auf die Niere sowie die bisherigen Erfahrungen in der Behandlung von Nephropathien mit anabolen Steroiden dargestellt.

Danach wird über eigene Untersuchungen an 32 Patienten - 15 Patienten mit einem normalen Befund im Isotopennephrogramm (1. Gruppe); 17 Patienten mit einer eingeschränkten tubulo-sekretorischen Phase im Isotopennephrogramm meist auf der Basis einer chronischen Pyelonephritis (2. Gruppe) - berichtet, bei denen vor und nach Medikation von Methenolon (Primobolan-Depot) Isotopennephrogramme aufgezeichnet wurden. In der 1. Gruppe fanden sich bei 7 Patienten Veränderungen unterschiedlicher Art. Bei 10 Patienten der 2. Gruppe kam es zu einer Vergrößerung des Winkels α , die im Sinne einer Funktionszunahme der Niere gedeutet wird.

Die bei dieser relativ kleinen Krankenzahl gewonnenen Ergebnisse lassen die Anwendung der anabolen Steroide bei einem größeren Krankengut berechtigt erscheinen.

LITERATURVERZEICHNIS:

- Bergmann, M.: Die Wirkung von Deca-Durabolin auf den Reststickstoffspiegel im Blut.
Med.Welt 1962/I, 538
- Blagg, C.R. a. F.H. Parsons: The use of Norethandrolone in acute renal failure from obstetric causes.
Lancet (G.B.) 1960/II, 577
- Blagg, C.R., F.M. Parsons a. G.A. Young: Effect of dietary glucose and protein in acute renal failure.
Lancet (G.B.) 1962/I, 608
- Brøchner-Mortensen, K., S. Gjørup, J.H. Thayssen: The metabolic effect of new anabolic 19-nor-steroids.
Acta.Med.Scand. 165 (1959), 197
- Bull, G.M.: The Uraemias. Lancet 1955/I, 777
- Cottier, P.: Die Anwendung von katabolen und anabolen Hormonen bei Nierenerkrankheiten.
Dtsch.Med.J. 13 (1962), 329
- Eaton, J.C.: Metabolic effects in chronic renal failure.
Proc.Roy.Soc.Med. 52 (1959), 511
- Fankhauser, S. u. C. Vorburger: Steroidtherapie bei Nierenerkrankheiten.
Schweiz.Med.Wschr. 94 (1964), 193-198
- Farschidpur, D. u. G. Schoknecht: Die Isotopennephrographie in der klinischen Praxis.
Röntgenpraxis 16 (1963), 25
- Farschidpur, D., Pfeffer, K.H. u. H. Braband: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Diuretika auf das Isotopennephrogramm.
Dtsch.Röntgenkongress 1963
Bericht über die 44. Tagung der Dtsch.Röntgenes. v. 24.-28.4.1963, Baden-Baden, Teil A, Seite 297
- Feine, U.: Das Radioisotopennephrogramm in der Diagnostik der Nierenerkrankungen.
Dtsch.Med.Wschr. 38 (1965), 1678
- Freedman, R. a. A.G. Spencer: Testosterone propionate in the treatment of renal failure.
Clin.Sci (G.B.) 16 (1957), 11
- Frieden, H.E. a. A.A. Harper: Some characteristics of the Steroid-Sensitive Amino-Acid incorporating system of mouse kidney.
Endocrinology 72 (1963), 465

- Gautier, E.u.O.Tönz: Anaboles Hormon in der Behandlung der Anurie im Kindesalter
Helv.Med.Acta 27 (1960), 535
- Gerber, W.u.Cottier, P.: Zur Wirkung anaboler Hormone bei Azotämie. Helv.Med.Acta 27 (1960), 539
- : Zur Wirkung anaboler Hormone auf die Azotämie bei Nierenversagen. Helv.Med.Acta 28 (1961), 197
- Gjörup, S.a.J.H.Thaysen: Anabolic steroids in treatment of uraemia. Lancet 1958/II, 886
- : The effect of anabolic steroid (Durabolin) in the conservative management of acute renal failure.
Acta Med.Scand. 167 (1960), 227
- Gjörup, S.a.Ole Munck: The effect of 17 -ethyl-19nor-testosterone on serum albumin and serum lipid concentration in nephrotic syndrome.
Acta Med.Scand. 165 (1959), 453
- Hauge, A., H.Göpel, A.Scholz u.K.Oeff: Technik und Ergebnisse der Radioisotopen-Renographie.
Der Urologe 1 (1962), 72
- Kessel, M.: Untersuchungen über den Einfluß anaboler Substanzen auf die Stickstoffretention bei akutem Nierenversagen. In: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide, Kolloquium 1963, S.180 Berlin 1964
Medicus Verlag
- Kimbel, K.H.: Diskussion zum Vortrag Schlungbaum
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Band 2, S.150 Verlag Urban und Schwarzenberg 1956
- Klotz, H.P.a.J.Debray: Treatment of nephropathies with Testosterone propionate.
J.amer.med.ass. 145 (1951), 46
- Kluthe, R.u.J.Lampe: Experimenteller Beitrag zur Steroidtherapie der Ratten-Masugi-Nephrose.
In: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide, Kolloquium 1963 Berlin S.168, Medicus Verlag Berlin 1964
- Kochakian, C.D.: Comparison of protein anabolic property of various androgens in the castrated rat.
Amer. J.Physiology 160 (1950), 53
- Kochakian, C.D.: Wirkung der Androgene auf den Stoffwechsel.
Schweiz.Med.Wschr. 81 (1951), 985
- Kochakian, C.D.a.D.G.Harrison: Regulation of nucleic acid synthesis by androgens.
Endocrinology 70 (1962), 99

- Kochakian, C.D., J. Hill a.S. Aonuma: Regulation of protein biosynthesis in mouse kidney by androgens. *Endocrinology* 72 (1963), 354
- Korenchevsky, V.a.M.A. Ross: Kidney and sex hormones. *Brit. Med. J.* 1940, 4137
- Krüsckemper, H.: *Anabole Steroide*
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- Krüsckemper, H.L.: Grundlagen der klinischen Anwendung anaboler Steroide. Tagungsberichte der Sektion Innere Medizin; 2. Tagung der Sektion Innere Medizin vom 8.10.-10.10.1964 in Leipzig, Seite 173, VEB Georg Thieme Verlag
- Krueger, R.P., A.P. Sanders, W. Demaria a.G.J. Baylin: Analysis of the radio-renalogram curve. *Amer. J. Roentgenology* 86 (1961), 819
- Lattimer, J.K.: Action of testosterone propionate on kidneys of rats, dogs and man. *J. of Urol.* 48 (1942) 778
- Löbe, I., F. Hackel u.S. Gursky: Pharmako-Isotopennephrogramm und Dreistufen-Clearance in der funktionellen Nierendiagnostik. Tagungsberichte der Inneren Medizin 1964/2
- Masson, G., A.C. Corcoran a.J.H. Page: Dietary and hormonal influences in experimental uraemia. *J. Lab. Clin. Med.* 34 (1949) 925
- McCracken, B.H.a.F.M. Parsons: Use of nilevar (17-ethyl-19-Nortestosterone) to suppress protein catabolism in acute renal failure. *Lancet* 1958/II 885
- Merril, J.P.: Die Behandlung der Niereninsuffizienz. Verlag von Urban und Schwarzenberg München und Berlin 1959
- Moench, A., H. Satorius u.H. Sarre: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung von Nierenläsionen durch Sexualhormone, fetale Nierentrockenzellen und Heparin. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 60 (1954), 527
- Moench, A. u. A. Vogt: Studien zur Frage der Hormonbehandlung bei experimenteller Nephritis-Nephrose der weissen Ratte. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 64 (1958), 527
- Mütting, D.: Klinische Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus eines oralen Anabolikums bei Patienten mit Nieren- und Leberkrankheiten sowie malignen Tumoren. *Med. Welt* 1964 2583

- Müting, D.: Indikationen und Therapie mit anabolen Substanzen. Regensburger Jahrbuch Band 12 1964/65, 143
- Oeser, H. u. H. Billon: Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel. Fortschr. Röntgenstrahlen 76 (1952), 431
- Oeff, K.: Indikation und Wert der Radioisotopennephrographie. 69. Tagung der Dtsch. Ges. für Inn. Med. Wiesbaden 1963
- Pabst, H. W.: Isotopendiagnostik von Nierenkrankheiten. Münch. Med. Wschr. August 1965
- Roth, H. W., A. Montandon, J. Scherer u. P. Wenger: Isotopennephrographie mit Hypaque und Hippuran bei Mensch und Tier. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Band V, Seite 272, Vorträge am Gasteiner Internationalen Symposium 1962
- Sarre, H.: Moderne Therapie des nephrotischen Syndroms. Münch. Med. Wschr. 99 (1957), 651
- : Zur Pathogenese und Therapie des nephrotischen Syndroms. Dtsch. Med. Wschr. 79 (1954), 1713
- Selye, H.: On the protective action of testosterone against the kidney damaging effect of sublimate. J. Pharmacol. Exper. Therap. 68 (1940), 454
- Schneider, G. u. D. Strangfeld: Die Rolle der Isotopennephrographie für die Diagnose der Pyelonephritis. Tagungsberichte der Sektion Innere Medizin, 2. Tagung der Sektion Innere Medizin vom 8.10.-10.10.1964 in Leipzig, Seite 128 VEB Georg Thieme Verlag
- Schwarting, G. u. R. Neth: Über anabole Wirkstoffe. Schweiz. Med. Wschr. 1960 1092
- Szold, E., Z. Szendrői, P. Weisz, J. Pinter, J. Dési u. T. Kadas: Anabolic steroids in uraemia. Lancet 1959/I, 368
- Taplin, G. V., E. K. Dore a. D. E. Johnson: Hippuran J¹³¹ Renocystogram "New Techniques, Interpretations and Experiences" In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band V, S. 256; Vorträge am Gasteiner Internationalen Symposium 1962
- Taplin, G. V., O. M. Meredith jr., H. Kade a. C. C. Winter: The radioisotope renogram (an external test for individual kidney function and upper urinary tract patency). J. Lab. Clin. Med. 48 (1956), 886

- Tubis, M., E. Posnik a. R. A. Nordyke: Preparation and use of J¹³¹ labelled sodium iodhippurate in kidney function test. Proc. Soc. Exper. Biol. (N.Y.) 103 (1960), 497
- Walter, K.: Therapie mit anabolen Wirkstoffen
Der Landarzt 28 (1956)
- Welsh: The effects of testosterone propionate on renal function in the dog, measured by the creatinine and diodrast clearance and diodrast Tm.
Amer. J. of Physiology 137 (1942), 338
- Werner, M., A. Hitz, H. Thölen u. H. - R. Baumann: Stoffwechseluntersuchungen am Menschen mit einem anabolen Steroid (Methandrostenolon)
Klin. Wschr. 39 (1961), 998
- Wilkey, J. L., L. J. Barson a. L. Kest: The effect of testosterone on the azotemic patient.
J. of Urology 78 (1957), 179
- Winter, C. C.: Radioisotope renography - The first decade.
Proc. Roy. Soc. Med. 58 (1965), 351
- : A clinical study of a new renal function test:
The radioactive diodrast renogram.
J. of Urol. (Baltimore) 76 (1956) 182
- Witcofski, R. L., J. E. Whitley a. J. Meschan: A method and parameters for the analysis of renal function by external scintillation detector technic.
Radiology 76 (1961), 621
- Zum Winkel, K.: Nierendiagnostik mit Radio-Isotopen
Thieme-Verlag Stuttgart 1964

Fall Nr.	ING Nr.	α		β		γ	
		re	li	re	li	re	li
1	I	49°	54°	21°	31°	110°	96°
"	II	67°	57°	42°	40°	71°	83°
"	III	27°	8,5°	19,5°	12°	134°	160°
2	I	65°	69°	48°	51°	66°	61°
"	II	58°	57°	58°	38°	72°	85°
"	III	52°	21°	21°	23°	108°	136°
3	I	50°	44°	22°	35°	107°	101°
"	II	31°	34°	17°	18°	132°	128°
"	III	41°	33°	25°	19°	114°	128°

Fall Nr.	ING Nr.	α		β		γ	
		re	li	re	li	re	li
4	I	50°	56°	38°	56,5°	93°	67°
"	II	51,5°	64°	49,5°	46°	79°	71°
"	III	38°	54°	26°	39°	116°	87,5°
5	I	45°	49°	36°	25°	99°	106°
"	II	48°	41°	41°	48,5°	91°	90,5°
"	III	38°	40°	53°	42,5°	89°	97,5°
6	I	41°	50°	59°	34,5°	80°	96°
"	II	28°	33°	n	20°	n	127°
"	III	32°	43°	24°	17°	124°	119°

Tabelle 3: Werte der Winkelmessung der ersten Gruppe
(15 Patienten mit regelrechtem Isotopennephrogramm)
n nicht meßbar

Fall Nr.	ING Nr.	re	li	β re	li	re	li
7	I	61°	57,5°	39°	40°	80°	82,5°
"	II	41°	42°	31°	33,5°	108°	104,5°
"	III	45°	47°	27°	32°	108°	101°
8	I	43°	55°	25°	50°	112°	75°
"	II	55°	59°	45°	32°	90°	89°
"	III	49°	62°	31°	35°	100°	83°
9	I	47°	47°	32°	31°	101°	105°
"	II	57°	51°	23°	28°	100°	101°
"	III	44°	52°	18°	12°	118°	116°

Fall Nr.	ING Nr.	re	li	β re	li	γ re	li
10	I	62°	n	33°	n	85°	n
"	II	65°	n	34°	n	81°	n
"	III	63°	n	28°	n	89°	n
11	I	47°	34°	30,5°	34°	102,5°	112°
"	II	63,5°	60°	20°	23°	96,5°	97°
"	III	43°	54°	29°	33°	108°	93°
12	I	62,5°	59°	29°	58°	88,5°	63°
"	II	63°	68°	44°	61°	73°	51°
"	III	46°	50°	34°	46,5°	100°	83,5°

Tabelle 4:

Werte der Winkelmessung der ersten Gruppe
(15 Patienten mit regelrechtem Isotopennephrogramm)

n nicht meßbar

Fall Nr.	ING Nr.	α re li	β re li	γ re li
1	I	34,8° 37°	22,5° 25°	124° 118°
"	II	20° 34°	11,5° 23°	148° 122,5°
"	III	40° 30°	16° 25,5°	123,5° 125°
2	I	21° 30°	11° "	148° "
"	II	47,5° 37°	34° 11°	109° 131°
"	III	50° 40°	20° 13°	109° 126°
3	I	14,5° 45°	10° 37°	156° 98°
"	II	41° 42,5°	11° 34°	128° 103°
"	III	23° 42°	" "	" "

Fall Nr.	ING Nr.	α re li	β re li	γ re li
4	I	" "	" "	" "
"	II	41,5° 20°	11° "	127,5° "
"	III	45° "	9° "	126° "
5	I	38° 30°	23° 13,5°	118,5° 136°
"	II	40° 42°	20° 17°	119,5° 120°
"	III	58° 45,5°	33° 21°	88° 113°
6	I	27° 47°	25° 23,5°	127° 109°
"	II	38° 36,5°	" "	" "
"	III	17° 19°	" 15,5°	" 145°

Tabelle 6:

Werte der Winkelmessung der zweiten Gruppe

(17 Patienten mit eingeschränkter zweiter Phase des Isotopenneuro-

gramms)

" nicht messbar

Fall Nr.	ING. Nr.	$\angle$ re	$\angle$ li	β re	β li	γ re	γ li
7	I	36°	16°	25°	37,5°	119°	126,5°
"	II	36°	59,5°	28°	26°	117°	94,5°
"	III	44°	25°	22°	28°	114°	127°
8	I	18,5°	26°	13°	12°	149°	142°
"	II	30°	26°	12,5°	10°	137°	144,5°
"	III	37°	25°	12,5°	10°	129°	144,5°
9	I	32°	31°	41°	31°	107°	117°
"	II	50°	45°	25°	19,5°	104°	115°
"	III	41,5°	29,5°	27°	22°	111°	127,5°

Tabelle 7: Werte der Winkelmessung der zweiten Gruppe

(17 Patienten mit eingeschränkter zweiter Phase des Isotopennephro-
gramms)

„ nicht meßbar

ne: Niere entfernt

Fall Nr.	ING. Nr.	$\angle$ re	$\angle$ li	β re	β li	γ re	γ li
10	I	25°	22°	„	13,5°	„	144°
"	II	59°	58°	35°	35°	86°	87°
"	III	48°	50°	25,5°	30°	106°	98°
11	I	23,5°	14°	„	„	„	„
"	II	14°	„	„	„	„	„
"	III	21°	18°	„	„	„	„
12	I	28,5°	ne	22°	ne	130°	ne
"	II	57°	ne	37°	ne	86°	ne
"	III	48°	ne	33°	ne	98°	ne

Fall Nr.	ING Nr.	re	li	re	li	re	li
13	I	12°	15°	7°	7°	161°	158°
"	II	51°	49°	12°	15°	117°	115°
"	III			f e h l t			
14	I	50°	29°	21°	11°	108°	140°
"	II	58°	46°	33°	27°	84°	107°
"	III	47°	31,5°	34°	14°	98,5°	134°
15	I	n	9,5°	n	7,5°	n	163°
"	II	n	16°	n	n	n	n
"	III	n	24°	n	n	n	n

Fall Nr.	ING Nr.	re	li	re	li	re	li
16	I	21°	19°	21°	20°	138°	141°
"	II	10°	17°	12°	8°	158°	155°
"	III			f e h l t			
17	I	44°	30°	n	n	n	n
"	II	19°	23°	n	n	n	n
"	III	19°	20,5°	n	n	n	n

Tabelle 8:

Werte der Winkelmessung der zweiten Gruppe
 (17 Patienten mit eingeschränkter zweiter Phase des Isotopennephro-
 gramm)
 n nicht meßbar

Herrn Professor Dr. med. W. Schlungbaum möchte ich meinen ganz besonderen Dank für die Anregung zu diesem Thema und sein stets freundliches Entgegenkommen bei der Anfertigung der Arbeit aussprechen. Weiterhin bin ich den Herren Professor Dr. med. H. Pickert (Chefarzt der 2. med. Klinik des Städt. Krankenhauses Spandau) und Dr. med. W. Schloß (Chefarzt der 1. med. Klinik des Städt. Krankenhauses Spandau) für die freundliche Überlassung der Patienten zu Dank verpflichtet.

Für die jederzeit gewährte Unterstützung möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Abteilung, ganz besonders bei Frau Dr. H. Gahr, bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 3. August 1942 wurde ich, Wolfgang Naewie, in Krackow bei Stettin als zweites Kind des Landwirts Helmut Naewie und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Stachowski geboren. Im Februar 1945 mußten wir unser Zuhause verlassen und flohen in die Nähe von Halberstadt zu Verwandten. Im März 1946 wurde mein Vater von der russischen Besatzungsmacht verhaftet und mit unbekanntem Ziel abtransportiert. Seitdem haben wir nichts mehr von ihm gehört. 1947 verließen wir Mitteldeutschland, nachdem meine Mutter eine Stellung als Krankenschwester in West-Berlin gefunden hatte. Hier besuchte ich die Schule und bestand am 6. März 1962 an der Walther-Rathenau-Schule die Reifeprüfung.

Im April 1962 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im März 1963 legte ich am 30. Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Jahre 1965 verließ ich Berlin für ein Semester, um an der Universität Wien zu studieren. Danach setzte ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin fort und bestand dort am 26. März 1968 die ärztliche Prüfung.

Zurzeit bin ich als Medizinalassistent auf der urologischen Abteilung des Rote-Kreuz-Krankenhauses Berlin-Jungfernheide tätig.

